

PCT

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро

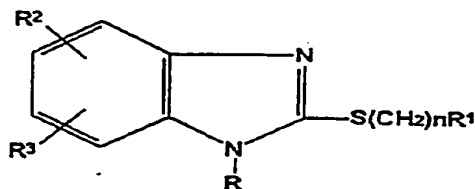


МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ
С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

| | | | | | | | | |
|---|---------------------------|---|-------------------------|----|----------|---------------------------|----|---|
| (51) Международная классификация из бретення ⁶ : A61K 31/415, C07D 235/28 | A1 | (11) Номер международной публикации: WO 95/34304 (43) Дата международной публикации: 21 декабря 1995 (21.12.95) | | | | | | |
| <p>(21) Номер международной заявки: PCT/RU95/00085</p> <p>(22) Дата международной подачи: 11 мая 1995 (11.05.95)</p> <p>(30) Данные о приоритете:</p> <table border="0"> <tr> <td>94022663</td> <td>10 июня 1994 (10.06.94)</td> <td>RU</td> </tr> <tr> <td>95106120</td> <td>18 апреля 1995 (18.04.95)</td> <td>RU</td> </tr> </table> <p>(71) Заявитель (для всех указанных государств, кроме US): НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК [RU/RU]; 125315 Москва, Балтийская ул., д. 8 (RU) [NAUCHNO-IS-SLEDOVATELSKY INSTITUT FARMAKOLOGII ROSSIJSKOI AKADEMII MEDITSINSKIH NAUK, Moscow (RU)].</p> <p>(72) Изобретатели; и</p> <p>(75) Изобретатели / Заявители (только для US): СЕРЕДЕНИН Сергей Борисович [RU/RU]; 123362 Москва, ул. Подмосковная, д. 14, кв. 32 (RU) [SEREDENIN, Sergei Borisovich, Moscow (RU)]. БЛЕДНОВ Юрий Алексеевич [RU/RU]; 129272 Москва, Олимпийский пр., д. 30, кв. 286 (RU) [BLEDNOV, Yuri Alexeevich, Moscow (RU)]. САВЕЛЬЕВ Владимир Леонидович [RU/RU]; 111123 Москва, ш. Энтузиастов, д. 78, корп. 1, кв. 22 (RU) [SAVELIEV, Vladimir Leonidovich, Moscow (RU)]. МОЖАЕВА Татьяна Яковлевна [RU/RU]; 125183 Москва, ул. Большая Академическая, д. 75, корп. 1, кв. 44 (RU) [MOZHA-</p> | | 94022663 | 10 июня 1994 (10.06.94) | RU | 95106120 | 18 апреля 1995 (18.04.95) | RU | <p>EVA, Tatyana Yakovlevna, Moscow (RU)]. ОРЛОВА Элеонора Константиновна [RU/RU]; 126206 Москва, ул. Вучетича, д. 8, кв. 23 (RU) [ORLOVA, Eleonora Konstantinovna, Moscow (RU)]. РАГИМОВ Хагани Сабир Оглы [AZ/AZ]; 370149 Баку, Проезд 1733, д. 7, кв. 33 (AZ) [RAGIMOV, Haganı Sabir Ogly, Baku (AZ)]. ЯРКОВА Милада Альнордовна [RU/RU]; 123585 Москва, ул. Тухачевского, д. 32, корп. 2, кв. 225 (RU) [YARKOVA, Milada Alnordovna, Moscow (RU)]. ЧИЧКАНОВ Геннадий Георгиевич [RU/RU]; 141142 пос. Юность, Московская обл., Шелковский район, д. 4, кв. 15 (RU) [CHICHKANOV, Gennady Georgievich, pos. Yunost (RU)]. КАВЕРИНА Наталия Веняминовна [RU/RU]; 125057 Москва, Новопесчаная ул., д. 3, кв. 32 (RU) [KAVERINA, Natalia Veniaminovna, Moscow (RU)]. ЦОРИН Иосиф Борисович [RU/RU]; 125124 Москва, ул. Нижняя Масловка, д. 11, кв. 5 (RU) [TSORIN, Iosif Borisovich, Moscow (RU)]. КИРСАНОВА Галина Юрьевна [RU/RU]; 113525 Москва, ул. Чертановская, д. 15, кв. 120 (RU) [KIRSANOVA, Galina Yurievna, Moscow (RU)]. НЕЗНАМОВ Григорий Георгиевич [RU/RU]; 109444 Москва, Ташкентская ул., д. 12/20, кв. 184 (RU) [NEZNAMOV, Grigory Georgievich, Moscow (RU)].</p> <p>(81) Указанные государства: JP, KR, US, европейский патент (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Опубликована С отчетом о международном поиске.</p> |
| 94022663 | 10 июня 1994 (10.06.94) | RU | | | | | | |
| 95106120 | 18 апреля 1995 (18.04.95) | RU | | | | | | |

(54) Title: PHARMACOLOGICALLY ACTIVE 2-MERCAPTOBENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

(54) Название изобретения: ПРОИЗВОДНЫЕ 2-МЕРКАПТОБЕНЗИМИДАЗОЛА, ОБЛАДАЮЩИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

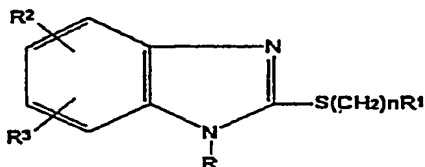


(I)

(57) Abstract

Disclosed are pharmacologically active 2-mercaptobenzimidazole derivatives of general formula (I), wherein $n = 0, 2$ or 3 , R represents a hydrogen atom or aralkyls, R^1 represents lower alkyls, alkenyls, dialkylamino, or a monocyclic saturated amine group which can contain an additional heteroatom, R^2 and R^3 can be identical or different and represent hydrogen atoms, lower alkyls or alkoxy in various positions; and pharmacologically tolerated salts thereof. Pharmacological studies indicate that these compounds have marked anxiolytic, sedative, anti-ischaemic and anti-arrhythmic properties and have certain advantages over preparations which are currently widely used in clinics. They can be used to treat various neuro-psychological disorders or ischaemic heart conditions.

Производные 2-меркаптобензимидазола общей формулы:



где $n=0, 2, 3$; R - атом водорода, алкилы; R₁ - низшие алкилы, алкенилы, диалкиламино, остаток моноциклического насыщенного амина, который может содержать дополнительный гетероатом; R² и R³ - одинаковые или различные и означают атомы водорода, низшие алкилы, алкокси в различных положениях, и их фармацевтически приемлемые соли по данным фармакологического изучения проявляют выраженное анксиолитическое, седативное, противоишемическое и антиаритмическое действие и имеют определенные преимущества перед широко используемыми в клинике препаратами. Они могут найти применение для лечения больных с различными нервно-психическими расстройствами и ишемической болезнью сердца.

ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ИНФОРМАЦИИ

Коды, используемые для обозначения стран-членов РСТ на титульных листах брошюр, в которых публикуются международные заявки в соответствии с РСТ.

| | | | | | |
|----|----------------------------------|----|--|----|---------------------------|
| AT | Австрия | FI | Финляндия | MR | Мавритания |
| AU | Австралия | FR | Франция | MW | Малави |
| BB | Барбадос | GA | Габон | NE | Нигер |
| BE | Бельгия | GB | Великобритания | NL | Нидерланды |
| BF | Буркина Фасо | GN | Гвинея | NO | Норвегия |
| BG | Болгария | GR | Греция | NZ | Новая Зеландия |
| BJ | Бенин | HU | Венгрия | PL | Польша |
| BR | Бразилия | IE | Ирландия | PT | Португалия |
| CA | Канада | IT | Италия | RO | Румыния |
| CF | Центральноафриканская Республика | JP | Япония | RU | Российская Федерация |
| BY | Беларусь | KP | Корейская Народно-Демократическая Республика | SD | Судан |
| CG | Конго | KR | Коре́йская Респу́блика | SE | Швеция |
| CH | Швейцария | KZ | Казахстан | SI | Словения |
| CI | Кот д'Ивуар | LI | Лихтенштейн | SK | Словакия |
| CM | Камерун | LK | Шри-Ланка | SN | Сенегал |
| CN | Китай | LU | Люксембург | TD | Чад |
| CS | Чехословакия | LV | Латвия | TG | Того |
| CZ | Чешская Республика | MC | Монако | UA | Украина |
| DE | Германия | MG | Малагаскар | US | Соединенные Штаты Америки |
| DK | Дания | ML | Мали | UZ | Узбекистан |
| ES | Испания | MN | Монголия | VN | Вьетнам |

Производные 2-меркаптобензимидазола, обладающие
фармакологической активностью.

Область техники.

5

Изобретение относится к новым S- и N,S-замещенным 2-меркаптобензимидазолам, которые могут быть полезными как фармацевтические агенты, а также к фармацевтическим композициям, включающим эти соединения. Заявляемые соединения являются фармакологически активными веществами, которые в зависимости от структуры проявляют психотропное и сердечно-сосудистое действие и могут найти применение в медицине для лечения различных нервно-психических расстройств и ишемической болезни сердца.

15

Предшествующий уровень техники.

В литературе описано получение большого числа замещенных 2-меркаптобензимидазолов, обладающих разнообразной биологической активностью. Первые сведения об активности соединений этого ряда относятся к 1958 году, когда Knobloch W. et al. [Arch. Pharmaz., 1958, 291, 113-118] и Nakajima S. et al. [Yakugaku Zasshi, 1958, 78, 1378-1388] описали синтез различных 2-алкил-, алкенил-, аралкил-, диалкиламидалкилтиобензимидазолов, которые проявили антигрибковую активность. В последующих многочисленных работах как этих, так и других авторов [Nakajima S. et al., Jap. Pat. 10978 ('61) (1961); Hideg K. et al., Brit. Pat. 1234058, (1971); Xin Tao et al., Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi, 1990, 21 (8), 347-350; Johnson C. A. et al., Med. Chem. Rec., 1992, 2(4), 247-255; Onkol T. et al., J. Fac. Pharm. Gazz. Univ., 1992, 9(1), 47-57; и др.] были описаны 2-меркаптобензимидазолы с различными заместителями по атому серы, азота и в бензольном кольце, которые обладали бактериостатической, инсектицидной, антигельминтной активностью.

35

В патенте Fr. М 6283 (1968) сообщается о противовоспалительной, жаропонижающей и антидепрессивной активности различных S-замещенных 2-меркаптобензимидазолов. Данные о противовоспалительной и анальгетической активности произ-

- 2 -

водных 2-меркаптобензимидазолов приводятся в работах Seki T. et al. [Yakugaku Zasshi, 1962, 82, 1620-1624], Hasegawa H. et al. [Jap.Pat. 7441198 (1974)], Aka T. et al. [Jap.Pat. 9888 ('64) (1964)], Lafon V. et al. [Ger.Offen 2246429 (1978)], Rao V. Madhusudan et al. [Indian Drugs, 1987, 24 (12), 545-548], Lazer E.S. et al. [J.Med.Chem., 1987, 30, 726-729].

В работах Giani R. et al. [Eur.Pat.Appl. EP 334818 (1989)] и Dini S. et al. [Agents Actions, 1990, 30, 174-177] описан синтез 2-диалкиламиноалкилтиобензимидазолов с заместителями по атому азота с антигистаминовой и антиаллергической активностью.

Запатентован большой ряд различных S-замещенных 2-меркаптобензимидазолов, обладающих противоязвенным действием [Machinami T. et al., Eur.Pat.Appl. EP 452076 (1991); Lang H.J. et al., Eur.Pat.Appl. EP 213474 (1987); Adelstein G.W. et al., Eur.Pat.Appl. EP 204215 (1986); Okitsu M., Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62230773 (1987); Hirai K. et al., Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62331158 (1987); Okabe S. et al., Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 03227927 (1991); Riedel R. et al., PCT Int.Appl. WO 87/01114 (1986); Klemm K. et al., PCT Int.Appl. WO 9204898 (1992) и др.]. Некоторые из них - омепразол, лансопразол широко применяются в медицинской практике.

В патентах Haeuel N. et al. [Eur.Pat.Appl. EP 502314 (1992)] и Smithkline Beckman Corp. [Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61161267 (1986)] сообщается о синтезе N-замещенных 2-алкилтиобензимидазолов, являющихся анатагонистами ангиотензина II и ингибиторами допамин- β -гидроксилазы.

Имеется несколько работ, в которых описан синтез различных производных 2-меркаптобензимидазолов с кардиотоническим, сосудорасширяющим, антигипертензивным, антиатеросклеротическим и антиагрегационным действием [Osawa H. et al., Yakugaku Zasshi, 1968, 88 (6), 747-754; Брукштус А.Б. и др., Хим.-фарм.журн., 1992, N11-12, 50-53; 1994, N6, 24-26; Bru-Magniez N. et al., Eur.Pat.Appl. EP 385850 (1990); Harsanyi K. et al., UK Pat.Appl. GB 2173191A (1986)]. Среди синтезированных 2-диалкиламиноалкилтиобензимидазолов выявлены соединения, обладающие противоишемическим, антиаритми-

- 3 -

ческим и антигипоксическим действием. На одно из наиболее активных из них получен патент РФ 2027709 (1991).

Психотропной, в том числе транквилизирующей и нейролептической активностью обладают замещенные 2-меркаптобензимидазолы, имеющие в 1-ом положении остаток бутирофенона [Sato Makoto et al., Japan Kokai 7584578 (1975); 76136674 (1976); 76146473 (1976)].

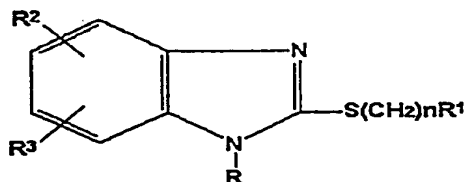
Препарат бемитил - 2-этилтиобензимидазола гидробромид, внедренный в медицинскую практику в качестве психостимулятора и антигипоксанта, по данным Бобкова Ю.Г. и др. [Авт. св. СССР 1251374 (1986)], Незнамова Г.Г. и др. [Физиол. акт. вещества, 1993, 25, 40-49] нашел применение для лечения астенических и астено-депрессивных расстройств различного генеза. По данным Лозинского М.О. и др. [Авт. св. СССР 1259652 (1986)] аналог бемитила - 5-этоксид-2-этилтиобензимидазола гидрохлорид обладает стресспротективным и антигипоксическим действием. Имеются данные Плотникова Е.М. и др. [Физиол. акт. вещества, 1993, 25, 30-34] и Ратникова Л.И. и др. [Физиол. акт. вещества, 1993, 25, 27-29] о возможности применения этих соединений в лечении острых cerebrovascularных расстройств и острых респираторных вирусных инфекций.

25

Раскрытие изобретения.

Заявляемые соединения являются производными 2-меркаптобензимидазола общей формулы

30



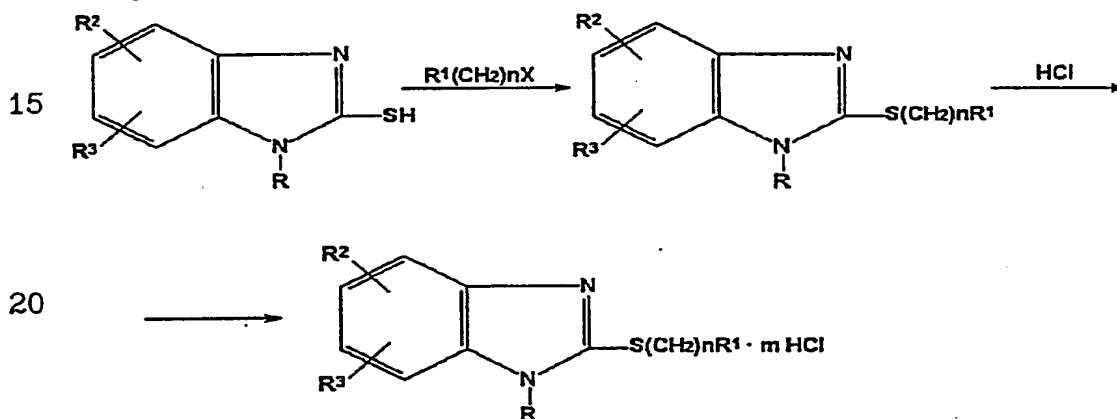
35

где $n=0, 2, 3$; R - атом водорода, алкилы; R^1 - низшие алкилы, алкенилы, диалкиламино, остаток моноциклического насыщенного амина, который может содержать дополнительный гетероатом; R^2 и R^3 - одинаковые или различные и означают атомы водорода, низшие алкилы, алкоксины в различных поло-

- 4 -

жениях. Эти соединения обладают транквилизирующей активностью с селективным активирующим компонентом, седативной, противоишемической и антиаритмической активностью и могут найти применение в медицине.

- 5 Заявляемые соединения и их фармацевтически приемлимые соли синтезированы по типовым методикам путем алкилирования 2-меркаптобензимидазолов соответствующими алкилирующими агентами в водоспиртовой среде в присутствии оснований (гидроокись натрия) с последующей обработкой образующихся
- 10 маслообразных или кристаллических оснований в растворе абсолютного спирта или эфира спиртовым или эфирным раствором хлористого водорода:



- 25 где n , R , R^1 , R^2 , R^3 имеют вышеуказанные значения; X - атом хлора или брома; $m=1,2,3$.

Варианты осуществления изобретения.

- Контроль за ходом реакций и чистотой полученных про-
- 30 дуктов проводился с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV 254 или DC-Alufolien Aluminiumoxid 60 F 254 (Merck), проявление в парах йода или УФ-светом. Температура плавления соединений определялась в открытых капиллярах и не корректировалась. Спектры ПМР регистрировали на
- 35 спектрометре AC-250 Bruker в растворах $CDCl_3$ и D_2O , внутренний стандарт Me_4Si .

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. 2-Этилтио-5,6-диметилбензимидазол (I). К раствору 0,89 г (0,005 моля) 2-меркапто-5,6-диметилбензими-

- 5 -

- дазола и 0,24 г (0,006 моля) гидроокиси натрия в 1 мл воды и 10 мл спирта прибавляют 0,65 г (0,006 моля) этилбромид. Реакционную смесь кипятят 1,5 часа до исчезновения исходного тиона (контроль по ТСХ). Охлаждают и разбавляют водой.
- 5 Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Получают 0,91 г (88%) соединения I, т.пл. 123-124°C (из водного спирта). ПМР-спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 1,37 (3H, т, CH_2CH_3); 2,32 (6H, с, 2 CH_3); 3,27 (2H, кв, CH_2CH_3); 7,31 (2H, с, ArH). Найдено, %: С 63,9; Н 6,8; N 13,4; S 15,5. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64,0; Н 6,8; N 13,6; S 15,5.

- Пример 2. 2-Пропилтио-5,6-диметилбензимидазол (II) синтезирован аналогично предыдущему из 0,89 г (0,005 моля) 2-меркапто-5,6-диметилбензимидазола и 0,8 г (0,006 моля) пропилбромид в присутствии 0,24 г (0,006 моля) гидроокиси натрия с выходом 0,72 г (60%), т.пл. 122-123°C (из смеси этилацетата с гексаном). Найдено, %: С 64,7; Н 7,2; N 12,6; S 14,4. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64,2; Н 7,2; N 12,5; S 14,3.

- 20 Пример 3. 2-Аллилтио-5,6-диметилбензимидазол (III) синтезирован аналогично предыдущему из 2,67 г (0,015 моля) 2-меркапто-5,6-диметилбензимидазола и 2,1 г (0,017 моля) аллилбромид в присутствии 0,7 г (0,017 моля) гидроокиси натрия с выходом 2,5 г (76%), т.пл. 119-120°C (из смеси этилацетата с гексаном). ПМР-спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 2,33 (6H, с, 2 CH_3); 3,89 (2H, д, CH_2S); 5,10 (H_B , д, $\text{CH}_\text{C}=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$); 5,25 (H_A , д, $\text{CH}_\text{C}=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$); 5,97 (H_C , м, $\text{CH}_\text{C}=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$); 7,30 (2H, уш.с. ArH); 10,11 (1H, ш.с. NH). Найдено, %: N 12,7; S 14,7. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 12,8; S 14,7. Гидрохлорид основания III, выход 93%, т.пл. 204-205°C (с разл.; из абсолютного спирта). Найдено, %: С 56,8; Н 5,9; Cl 14,0; N 10,9; S 12,6. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: С 56,6; Н 5,9; Cl 13,9; N 11,0; S 12,6.

- 35 Пример 4. 2-Аллилтио-5-этоксibenзимидазол (IV) и его гидрохлорид. К раствору 1,95 г (0,01 моля) 2-меркапто-5-этоксibenзимидазола и 0,44 г (0,011 моля) гидроокиси натрия в 2 мл воды и 20 мл спирта прибавляют 1,32 г (0,011 моля) аллилбромид. Реакционную смесь кипятят 3 часа до окончания реакции. Охлаждают и разбавляют водой. Выделившие-

- 6 -

еся масло экстрагируют эфиром, экстракт сушат сульфатом магния, осушитель отфильтровывают, фильтрат упаривают. Получают маслообразное соединение IV, которое растворяют в абсолютном эфире и обрабатывают эфирным раствором хлористого водорода. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром и сушат на воздухе. Получают 2 г (74%) гидрокорида основания IV, т.пл. 147-149°C (с разл.; из абсолютного спирта с эфиром). ПМР-спектр (D_2O), δ , м.д.: 1,54 (3H, т, CH_2CH_3); 4,05 (2H, д, CH_2S); 4,18 (2H, кв, CH_2CH_3); 5,34 (H_B , д, $CH_C=CH_AH_B$); 5,42 (H_A , д, $CH_C=CH_AH_B$); 6,11 (H_C , м, $CH_C=CH_AH_B$); 7,07 (1H, уш.с, 4-H); 7,09 (1H, д д, 6-H); 7,52 (1H, д, 7-H). Найдено, %: C 53,4; H 5,6; Cl 13,1; N 10,3; S 11,9. $C_{12}H_{14}N_2OS \cdot HCl$. Вычислено, %: C 53,2; H 5,6; Cl 13,1; N 10,3; S 11,8.

Пример 5. 2-[2-(Диметиламино)этилтио]-5-метоксибензимидазол (V) и его дигидрохлорид синтезированы аналогично предыдущему. Из 3,6 г (0,02 моля) 2-меркапто-5-метоксибензимидазола и 3,17 г (0,022 моля) гидрохлорида 2-(диметиламино)этилхлорида в присутствии 1,8 г (0,044 моля) гидроокиси натрия получают маслообразное основание V, которое превращают в дигидрохлорид с выходом 4,5 г (69%), т.разл. 252-254°C (из спирта с углем). ПМР-спектр (D_2O), δ , м.д.: 3,07 (6H, с, $(CH_3)_2N$); 3,67 (2H, м, CH_2S); 3,82 (2H, м, CH_2N); 3,96 (3H, с, CH_3O); 7,16 (1H, уш.с, 4-H), 7,17 (1H, д, $J_{6,7}$ 9,5, 6-H); 7,57 (1H, д, $J_{7,6}$ 9,5, 7-H). Найдено, %: C 44,3; H 5,8; Cl 21,7; N 12,5; S 9,7. $C_{12}H_{17}N_3OS \cdot 2HCl$. Вычислено, %: C 44,4; H 5,9; Cl 21,9; N 13,0; S 9,9.

Пример 6. 2-[2-(Диэтиламино)этилтио]-5-метоксибензимидазол (VI) и его дигидрохлорид синтезированы аналогично предыдущему. Из 3,6 г (0,02 моля) 2-меркапто-5-метоксибензимидазола и 4,4 г (0,022 моля) гидрохлорида 2-(диэтиламино)этилхлорида в присутствии 1,8 г (0,044 моля) гидроокиси натрия получают маслообразное основание VI, которое превращают в дигидрохлорид с выходом 4,4 г (62%), т.пл. 209-210°C (с разл.; из спирта с углем). ПМР-спектр (D_2O), δ , м.д.: 1,37 (6H, т, 2 CH_2CH_3); 3,40 (4H, кв, 2 CH_2CH_3); 3,63 (2H, м, CH_2S); 3,79 (2H, м, CH_2N); 3,93 (3H, с, CH_3O); 7,12 (1H, уш.с, 4-H); 7,13 (1H, д д, $J_{4,6}$ 1,5, $J_{6,7}$ 9,5, 6-H); 7,56 (1H, д, $J_{7,6}$ 9,5, 7-H). Найдено, %: C 47,7; H 6,4; Cl

- 7 -

20,3; N 12,2; S 8,5. $C_{14}H_{21}N_3OS \cdot 2HCl$. Вычислено, %: C 47,7; H 6,6; Cl 20,1; N 11,9; S 9,1.

- Пример 7. 2-[2-(Пиперидино)этилтио]-5-метоксибензимидазол (VII) и его дигидрохлорид синтезированы аналогично
5 предыдущему. Из 2,7 г (0,015 моля) 2-меркапто-5-метоксибензимидазола и 3,03 г (0,016 моля) гидрохлорида 2-(пиперидино)этилхлорида в присутствии 1,4 г (0,034 моля) гидроокиси натрия получают маслообразное основание VII, которое превращают в дигидрохлорид с выходом 3,15 г (58%), т.пл.
10 210-212°C (с разл.; из смеси абсолютного спирта с эфиром). Найдено, %: C 49,6; H 6,2; Cl 19,3; N 11,3; S 9,0. $C_{15}H_{21}N_3OS \cdot 2HCl$. Вычислено, %: C 49,5; H 6,4; Cl 19,5; N 11,5; S 8,8.

- Пример 8. 2-[2-(Диметиламино)этилтио]-5-этоксibenзимидазол (VIII) и его дигидрохлорид синтезированы аналогично
15 предыдущему. Из 1,94 г (0,01 моля) 2-меркапто-5-этоксibenзимидазола и 1,73 г (0,012 моля) гидрохлорида 2-(диметиламино)этилхлорида в присутствии 0,9 г (0,022 моля) гидроокиси натрия получают 1,9 г (72%) соединения VIII, т.пл.
20 95-97°C (из водного спирта). ПМР-спектр ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1,40 (3H, т, $\underline{CH_3}CH_2O$); 2,40 (6H, с, $(CH_3)_2N$); 2,84 (2H, т, CH_2S); 3,17 (2H, т, CH_2N); 4,05 (2H, кв, $CH_3\underline{CH_2}O$); 6,82 (1H, д д, $J_{4,6}$ 2,38, $J_{6,7}$ 8,76, 6H); 6,94 (1H, уш.с, 4-H); 7,36 (1H, д, $J_{7,6}$ 8,76, 7-H). Дигидрохлорид основания VIII,
25 выход 77%, т.пл. 223-227°C (с разл.; из смеси абсолютного спирта с этилацетатом). Найдено, %: C 46,4; H 6,2; Cl 20,7; N 12,2; S 9,6. $C_{13}H_{19}N_3OS \cdot 2HCl$. Вычислено, %: C 46,2; H 6,3; Cl 21,0; N 12,4; S 9,5.

- Пример 9. 2-[2-(Диэтиламино)этилтио]-5-этоксibenзимидазол (IX) и его дигидрохлорид синтезированы аналогично
30 предыдущему. Из 3,9 г (0,02 моля) 2-меркапто-5-этоксibenзимидазола и 4,4 г (0,022 моля) гидрохлорида 2-(диэтиламино)этилхлорида в присутствии 1,8 г (0,044 моля) гидроокиси натрия получают маслообразное основание IX, которое превращают в дигидрохлорид с выходом 4,4 г (57%), т.пл. 169-171°C
35 (с разл.; из смеси спирта с эфиром). ПМР-спектр (D_2O), δ , м.д.: 1,42 (6H, т, $(\underline{CH_3}CH_2)_2N$); 1,53 (3H, т, $\underline{CH_3}CH_2O$); 3,44 (4H, кв, $(CH_3\underline{CH_2})_2N$); 3,68 (2H, т, CH_2S); 3,82 (2H, т, CH_2N); 4,19 (2H, кв, $CH_3\underline{CH_2}O$); 7,19 (1H, уш.с,

- 8. -

4-Н); 7,21 (1Н, неразр.д. 6-Н); 7,59 (1Н, д. $J_{7,6}$ 9,75, 7-Н). Найдено, %: С 46,9; Н 6,8; Cl 18,6; N 10,6; S 8,0. $C_{15}H_{23}N_3OS \cdot 2HCl \cdot H_2O$. Вычислено, %: С 46,9; Н 7,1; Cl 18,5; N 10,9; S 8,3.

- 5 Пример 10. 2-[2-(Пирролидино)этилтио]-5-этоксibenзи-
мидазол (X) и его дигидрохлорид синтезированы аналогично
предыдущему. Из 1,94 г (0,01 моля) 2-меркапто-5-этоксiben-
зимидазола и 2,04 г (0,012 моля) гидрохлорида 2-(пирролиди-
но)этилхлорида в присутствии 0,9 г (0,022 моля) гидроокиси
10 натрия получают маслообразное основание X, которое превра-
щают в дигидрохлорид с выходом 2,7 г (72 %), т.пл.
127-130° С (с разл.; из смеси абсолютного спирта с эфиром).
Найдено, %: С 48,6; Н 6,8; Cl 19,0; N 10,9; S 8,7.
 $C_{15}H_{21}N_3OS \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$. Вычислено, %: С 48,3; Н 6,5; Cl
15 19,0; N 11,3; S 8,6.

- Пример 11. 2-[2-(Пиперидино)этилтио]-5-этоксibenзими-
дазол (XI) и его дигидрохлорид синтезированы аналогично
предыдущему. Из 1,94 г (0,01 моля) 2-меркапто-5-этоксiben-
зимидазола и 2,21 г (0,012 моля) гидрохлорида 2-(пипериди-
20 но)этилхлорида в присутствии 0,9 г (0,022 моля) гидроокиси
натрия получают маслообразное основание XI, которое превра-
щают в дигидрохлорид с выходом 2,1 г (57%), т.пл. 187-190° С
(с разл.; из смеси абсолютного спирта с этилацетатом). Най-
дено, %: С 49,6; Н 6,7; Cl 18,5; N 10,8; S 6,0.
25 $C_{16}H_{23}N_3OS \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$. Вычислено, %: С 49,6; Н 6,8; Cl
18,3; N 10,9; S 6,2.

- Пример 12. 2-[2-(Морфолино)этилтио]-5-этоксibenзими-
дазол (XII) и его гидрохлорид синтезированы аналогично пре-
дыдущему. Из 2,9 г (0,015 моля) 2-меркапто-5-этоксibenзими-
30 дазола и 3,45 г (0,018 моля) гидрохлорида 2-(морфоли-
но)этилхлорида в присутствии 1,35 г (0,033 моля) гидроокиси
натрия получают маслообразное соединение XII. Масло раство-
ряют в этилацетате, раствор экстрагируют 10% соляной кисло-
той, слои разделяют, водный слой кипятят с углем, фильтруют
35 и подщелачивают раствором едкого кали. Выделившееся масло
экстрагируют этилацетатом, экстракт промывают водой, сушат
сульфатом магния, осушитель отфильтровывают, фильтрат упаривают.
Получают 4 г (87%) маслообразного соединения XII.
ПМР-спектр ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1,48 (3Н, т, CH_2CH_3); 2,59

- 9 -

(4Н, м, CH_2NCH_2 морфолина); 2,85 (2Н, м, CH_2S); 3,24 (2Н, м, CH_2N); 3,79 (4Н, м, CH_2OCH_2 морфолина); 4,02 (2Н, кв, CH_2CH_3); 6,82 (1Н, д д, $J_{4,6}$ 2,38, $J_{6,7}$ 8,77, 6-Н); 7,00 (1Н, уш.с., 4-Н); 7,41 (1Н, д, $J_{7,6}$ 8,77, 7-Н). Найдено, %: С 58,6; Н 6,8; N 13,9; S 10,1. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 58,6; Н 6,9; N 13,7; S 10,4. Дигидрохлорид основания XII, выход 91%, т.пл. 191-192°C (с разл.; из спирта с углем). ПМР-спектр (D_2O), δ , м.д.: 1,54 (3Н, т, OCH_2CH_3); 3,58 (4Н, неразр.м, CH_2NCH_2 морфолина); 3,74 (2Н, м, CH_2S); 3,86 (2Н, м, CH_2N); 4,12 (4Н, неразр.м, CH_2OCH_2 морфолина); 4,25 (2Н, кв, OCH_2CH_3); С 7,21 (1Н, д, $J_{6,7}$ 8,76, 6-Н); 7,22 (1Н, с, 4-Н); 7,41 (1Н, д, $J_{7,6}$ 7-Н). Найдено, %: С 47,3; Н 6,1; Cl 18,6; N 11,0; S 8,4. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl}$. Вычислено, %: С 47,4; Н 6,1; Cl 18,6; N 11,0; S 8,4.

15 Пример 13. 2-[2-(Пирролидино)этилтио]-5,6-диметилбензимидазол (XIII) и его дигидрохлорид синтезированы аналогично предыдущему. Из 2,67 г (0,015 моля) 2-меркапто-5,6-диметилбензимидазола и 2,9 г (0,017 моля) гидрохлорида 2-(пирролидино)этилхлорида в присутствии 1,36 г (0,034 моля) гидроокиси натрия получают 4,0 г (90%, считая на моногидрат) соединения XIII, т.пл. 115-116°C (с разл.; из водного спирта). ПМР-спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 1,97 (4Н, м, β -пирролидина); 2,34 (6Н, с, 2 CH_3); 2,72 (4Н, м, α -Н пирролидина); 3,02 (2Н, м, CH_2S); 3,19 (2Н, м, CH_2N); 7,18 (2Н, уш.с, ArH). Найдено, %: С 61,4; Н 7,8; N 14,5; S 10,9. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 61,4; Н 7,9; N 14,3; S 10,9. Дигидрохлорид основания XIII, выход колич., т.разл. 240° (из смеси абсолютного спирта с этилацетатом). Найдено, %: С 51,7; Н 6,5; Cl 20,4; N 12,1. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S} \cdot 2\text{HCl}$. Вычислено, %: С 51,7; Н 6,7; Cl 20,4; N 12,1.

30 Пример 14. 2-[2-(Пиперидино)этилтио]-5,6-диметилбензимидазол (XIV) и его дигидрохлорид синтезированы аналогично предыдущему. Из 2,67 г (0,015 моля) 2-меркапто-5,6-диметилбензимидазола и 3,13 г (0,017 моля) гидрохлорида 2-(пиперидино)этилхлорида в присутствии 1,36 г (0,034 моля) гидроокиси натрия получают 4,3 г (93%, считая на моногид-

- 10 -

- CH₃); 2,63 (4H, уш.м, α-Н пиперидина); 2,90 (2H, м, CH₂S); 3,10 (2H, м, CH₂N); 7,26 (2H, уш.с. ArH). Найдено, %: C 62,7; H 8,0; N 13,6; S 10,5. C₁₆H₂₃N₃S·H₂O. Вычислено, %: C 62,5; H 8,2; N 13,7; S 10,4. Дигидрохлорид основания XIV, выход 90%, т.разл. 242-245° (из смеси абсолютного спирта с этилацетатом). Найдено, %: C 52,3; H 7,0; Cl 19,5; N 11,2; S 8,2. C₁₆H₂₃N₃S·2HCl·0,25 H₂O. Вычислено, %: C 52,4; H 7,0; Cl 19,3; N 11,4; S 8,7.

- Пример 15. 2-[2-(Морфолино)этилтио]-5,6-диметилбензи-
мидазол (XV) и его дигидрохлорид синтезированы аналогично
предыдущему. Из 2,67 г (0,015 моля) 2-меркапто-5,6-диметил-
бензимидазола и 2,8 г (0,015 моля) гидрохлорида 2-(морфоли-
но)этилхлорида в присутствии 1,2 г (0,03 моля) гидроокиси
натрия получают 2,95 г (69%) соединения XV, т.пл. 147-148°
(из смеси этилацетата с гексаном). ПМР-спектр (CDCl₃), δ,
м.д.: 2,32 (6H, с, 2 CH₃); 2,62 (4H, м, CH₂NCH₂ морфолина);
2,86 (2H, м, CH₂S); 3,21 (2H, м, CH₂N); 3,83 (4H, м,
CH₂OCH₂ морфолина); 7,27 (2H, уш. с, ArH). Найдено, %: C
58,0; H 7,3; N 14,5; S 11,1. C₁₅H₂₁N₃OS. Вычислено, %: C
58,2; H 7,5; N 14,5; S 11,0. Дигидрохлорид основания XV,
выход 96%, т.пл. 250-252°С (с разл.; из абсолютного спир-
та). Найдено, %: C 49,4; H 6,5; Cl 19,8; N 11,6; S 8,5.
C₁₅H₂₁N₃OS·2HCl. Вычислено, %: C 49,4; H 6,4; Cl 19,5; N
11,5; S 8,8.

- Пример 16. 2-[3-(Диметиламино)пропилтио]-5,6-диметил-
бензимидазол (XVI) и его дигидрохлорид синтезированы анало-
гично предыдущему. Из 2,67 г (0,015 моля) 2-меркапто-
5,6-диметилбензимидазола и 2,78 г (0,019 моля) гидрохло-
рида 3-(диметиламино)пропилхлорида в присутствии 1,32 г
(0,033 моля) гидроокиси натрия получают 3,1 г (73%) основа-
ния XVI, т.пл. 95-98°С (из водного спирта). ПМР-спектр
(CDCl₃), δ, м.д.: 1,91 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 2,32 (6H, с, 2
CH₃); 2,34 (6H, с, (CH₃)₂N); 2,53 (2H, т, CH₂S); 3,18 (2H,
т, CH₂N); 7,17 (2H, уш. с, ArH). Найдено, %: C 59,8; H 8,2;
N 14,7. C₁₄H₂₁N₃S·H₂O. Вычислено, %: C 59,8; H 8,2; N 14,9.
Дигидрохлорид основания XVI, выход 84%, т.пл. 206-208°С (с
разл.; из смеси абсолютного спирта с гексаном). Найдено, %:
C 49,7; H 6,9; Cl 20,8; N 12,5; S 9,3. C₁₄H₂₁N₃S·2HCl. Вы-
числено, %: C 50,0; H 6,9; Cl 21,1; N 12,5; S 9,5.

Пример 17. 2-[3-(4-Метилпиперазино)пропилтио]-5,6-диметилбензимидазол (XVII) и его тригидрохлорид синтезированы аналогично предыдущему. Из 18 г (0,01 моля) 2-меркапто-5,6-диметилбензимидазола и 3,74 г (0,015 моля) дигидрохлорида 3-(4-метилпиперазино)пропилхлорида в присутствии 1,32 г (0,033 моля) гидроокиси натрия получен эт 2,5 г (79%) соединения XVII, т.пл. 116-118°C (с разл.; из смеси хлороформа с гексаном). ПМР-спектр (CDCl₃), δ, м.д.: 1,95 (2H, м, CH₂CH₂CH₂): 2,31 (6H, с, 2 CH₃); 2,35 (3H, с, C₅H₂N); 2,54 (10H, уш.м. 8H CH₂ пиперазино, 2H, т, CH₂S); 3,22 (2H, т, CH₂N); 7,50 (2H, уш.с, ArH). Тригидрохлорид основания XVII, выход 78%, т.пл. 228-231°C (с разл.; из спирта). Найдено, %: C 45,8; H 6,9; Cl 23,8; N 12,9; S 7,4. C₁₇H₂₆N₄S*3HCl*H₂O. Вычислено, %: C 45,9; H 7,0; Cl 23,9; N 12,6; S 7,2.

Пример 18. 1-Бензил-2- [2-(диметиламино)этилтио]бен-
зимидазол (XVIII) и его дигидрохлорид. К суспензии 4,8 г
(0,02 моля) 1-бензил-2-меркаптобензимидазола в 10 мл воды и
40 мл спирта прибавляют 1,8 г (0,044 моля) гидроокиси нат-
рия и нагревают при 70° до растворения осадка. К полученно-
му раствору при перемешивании и 70° прибавляют 3,16 г
(0,022 моля) гидрохлорида 2-(диметиламино)этилхлорида. Ре-
акционную смесь перемешивают 3 часа при 70° до окончания
реакции, охлаждают, осадок хлористого натрия отфильтровыва-
ют и промывают спиртом. Фильтрат упаривают и получают мас-
лообразное соединение XVIII, которое растворяют в абсолют-
ном спирте, раствор обрабатывают спиртовым раствором хло-
ристого водорода. Выпавший осадок отфильтровывают, промыва-
ют абсолютным эфиром. Получают 5 г (62%) дигидрохлорида ос-
нования XVIII, т.пл. 190-191°C (из спирта). ПМР-спектр
(D₂O), δ, м.д.: 3,15 (6H, с, (CH₃)₂N); 3,66 (2H, м, CH₂S);
3,94 (2H, м, CH₂N); 5,78 (2H, с, CH₂Ar); 7,43-8,0 (9H, м,
ArH). Найдено, %: С 55,0; Н 5,9; Cl 17,8; N 10,8; S 8,8.
C₁₈H₂₁N₃S*2HCl*0,5H₂O. Вычислено, %: С 54,9; Н 6,1; Cl
18,0; N 10,7; S 8,9.

Пример 19. 1-Бензил-2-[2-(диэтиламино)этилтио]бензи-
мидазол (XIX) и его дигидрохлорид синтезированы аналогично
предыдущему. Из 4,8 г (0,02 моля) 1-бензил-2-меркаптобензи-
мидазола и 3,8 г (0,022 моля) гидрохлорида 2-(диэтилами-

- 12 -

- но)этилхлорида в присутствии 1,8 г (0,044 моля) гидроокиси натрия получают маслообразное соединение XIX, которое превращают в дигидрохлорид с выходом 83%, т.пл. 136-137°C (из смеси абсолютного спирта с эфиром). ПМР-спектр (D_2O), δ , м.д.: 1,37 (6H, т, $(\underline{CH_3}CH_2)_2N$); 3,34 (4H, кв, $(CH_3\underline{CH_2})_2N$); 3,47 (2H, м, CH_2S); 3,79 (2H, м, CH_2N) 5,75 (2H, с, CH_2Ar); 7,30-7,99 (9H, м, ArH). Найдено, %: C 56,5; H 6,7; Cl 16,8; N 10,0; S 7,9. $C_{20}H_{25}N_3S \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$. Вычислено, %: C 57,0; H 6,7; Cl 16,8; N 10,0; S 7,6.
- 10 Пример 20. 1-(β -Фенилэтил)-2-[2-(диметиламино)этил-тио]бензимидазол (XX) и его дигидрохлорид синтезированы аналогично предыдущему. Из 2,54 г (0,01 моля) 1-(β -Фенилэтил)-2-меркаптобензимидазола и 1,73 г (0,012 моля) гидрохлорида 2-(диметиламино)этилхлорида в присутствии 1г (0,025
- 15 моля) гидроокиси натрия получают соединение XX, которое превращают в дигидрохлорид с выходом 1,7 г (47%), т.пл. 160-161°C (из смеси абсолютного спирта с эфиром). ПМР-спектр (D_2O), δ , м.д.: 2,99 (6H, с, $(CH_3)_2N$); 3,27 (2H, т, CH_2Ar); 3,38 (2H, т, CH_2S); 3,55 (2H, т, CH_2N); 4,77 (
- 20 2H, т, $CH_2N_{цикл}$); 6,65-7,60 (9H, м, ArH). Найдено, %: C 56,3; H 6,0; Cl 17,6; N 10,3; S 7,9. $C_{19}H_{23}N_3S \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$. Вычислено, %: C 56,0; H 6,4; Cl 17,4; N 10,3; S 7,9. Раствор дигидрохлорида в воде нейтрализуют раствором бикарбоната натрия, экстрагируют эфиром, экстракт сушат сульфатом
- 25 магния, осушитель отфильтровывают, фильтрат упаривают. Получают соединение XX, т.пл. 38-39°C (из петролейного эфира). ПМР-спектр ($CDCl_3$), δ , 2,33 (6H, с, $(CH_3)_2N$); 2,72 (2H, т, CH_2S); 3,06 (2H, м, CH_2Ar); 3,53 (2H, т, CH_2N); 4,31 (2H, с, $CH_2N_{цикл}$); 7,10-7,70 (9H, м, ArH). Найдено,
- 30 %: C 70,1; H 7,1; N 12,9; S 9,8. $C_{19}H_{23}N_3S$. Вычислено, %: C 70,1; H 7,1; N 12,9; S 9,9.
- Пример 21. 1-(β -Фенилэтил)-2-[2-(диэтиламино)этил-тио]бензимидазол (XXI) и его дигидрохлорид синтезированы аналогично предыдущему. Из 2,54 г (0,01 моля) 1-(β -Фенилэ-
- 35 тил)-2-меркаптобензимидазола и 2,1 г (0,012 моля) гидрохлорида 2-(диэтиламино)этилхлорида в присутствии 1 г (0,025 моля) гидроокиси натрия получают 2,2 г (62%) соединения XXI, т.пл. 54-55°C (из петролейного эфира). ПМР-спектр ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1,05 (6H, т, $(\underline{CH_3}CH_2)_2N$), 2,61 (4H, кв,

- 13 -

(CH_3CH_2)₂N); 2.84 (2H, т, CH_2S); 3.04 (2H, м, CH_2Ar); 3.47 (2H, т, CH_2N); 4.28 (2H, м, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{цикл.}}$); 7.09–7.70 (9H, м, ArH). Найдено, %: С 71,4; Н 7,7; N 11,7. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 71,3; Н 7,7; N 11,9. Дигидрохлорид основания

5 XXI, выход 67%, т.пл. 129–130°C (из смеси абсолютного спирта с этилацетатом). ПМР-спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 1.38 (6H, т, (CH_3CH_2)₂N); 3.26 (2H, т, CH_2Ar); 3.24 (2H, м, CH_2S); 3.35 (4H, кв, (CH_3CH_2)₂N); 3.54 (2H, м, CH_2N); 4.76 (2H, т, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{цикл.}}$); 6.9–7.9 (9H, м, ArH). Найдено, %: С 59,1; Н 6,8; Cl 16,3; N 10,0; S 7,3. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}\cdot 2\text{HCl}$. Вычислено, %: С 59,1; Н 6,9; Cl 16,6; N 9,9; S 7,5.

Пример 22. 1-(β -Фенилэтил)-2-[2-морфолино)этил-тио]бензимидазол (XXII) и его дигидрохлорид синтезированы аналогично предыдущему. Из 2,54 г (0,01 моля) 1-(β -Фенилэ-

15 тил)-2-меркаптобензимидазола и 2,04 г (0,011 моля) 2-(морфолино)этилхлорида в присутствии 1 г (0,025 моля) гидроокиси натрия получают 2,7 г (73%) соединения XXII, т.пл. 66–67°C (из гексана). ПМР-спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 2,51 (4H, м, CH_2NCH_2 морфолина); 2,74 (2H, т, CH_2S); 3,04 (2H м, CH_2Ar); 3,51 (2H т, CH_2N); 3,70 (4H, м, CH_2OCH_2 морфолина); 4,31 (2H, м, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{цикл.}}$); 7,05–7,70 (9H, м, ArH). Найдено, %: С 68,5; Н 7,0; N 11,5; S 8,9. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 68,6; Н 6,9; N 11,4; S 8,7. Дигидрохлорид основания XXII, выход 70%, т.пл. 179–180°C (из смеси абсолютного спирта с

25 этилацетатом). ПМР-спектр (D_2O), δ , м.д.: 3,28 (2H, уш.т, CH_2Ar); 3,37 (2H, м, CH_2S); 3,44 (4H, CH_2NCH_2 морфолина); 3,58 (2H, м, CH_2N); 4,08 (4H, м, CH_2OCH_2 морфолина); 4,76 (2H, уш.т, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{цикл.}}$); 6,9–7,9 (9H, м, ArH). Найдено, %: С 57,1; Н 5,8; Cl 15,8; N 9,8; S 7,8. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}\cdot 2\text{HCl}$. Вычис-

30 лено, %: С 57,3; Н 6,2; Cl 16,1; N 9,5; S 7,3.

Промышленная применимость

35 Результаты фармакологического изучения заявляемых со- единений.

Для демонстрации анксиолитического действия новых со-
единений был использован метод измерения двигательной ак-

- 14 -

- тивности в тесте "открытое поле", который позволяет не только оценить силу анксиолитического эффекта, но и степень его селективности [С.Б.Середенин и др., Бюлл.Эксп. Биол.Мед., 1979, 88, N7, 38; Seredenin S.B. et al., in: "Drug Dependence and Emotional Behavior", Ed. by Valdman A.V., Consult Bureau, New-York, London, 1987, 49-77]. Сутью данного подхода является сравнительный анализ поведенческих эффектов изучаемых соединений у мышей двух инбредных линий Balb/c и C57Bl/6, которые характеризуются различными генетически детерминированными типами эмоционально-стрессовой реакции (ЭСР). О наличии анксиолитического действия судили по выявлению активирующего эффекта на двигательную активность у животных с "пассивным" типом ЭСР (линия Balb/c). Показателем седативных свойств исследуемых соединений служило выявление их ингибирующего действия на двигательную активность мышей с "активным" типом ЭСР (линия C57Bl/6). Селективность анксиолитического эффекта оценивали по степени совпадения диапазонов доз, оказывавших либо активирующее, либо ингибирующее действие у животных разных линий.
- Ранее подобный подход был с успехом применен для оценки степени селективности анксиолитического действия таких ныне известных препаратов, как феназепам [С.Б.Середенин и др., Бюлл.Эксп.Биол.Мед., 1979, 88, N7, 38; Seredenin S.B. et al., Ann.Ist. Super.Sanita, 1990, 26 (1), 81-88], мексидол [С.Б.Середенин и др., Хим.-фарм.журнал, 1987, N2, 134; Voronina T.A., Seredenin S.B., Ann.Ist. Super.Sanita, 1988, 24 (3), 461-466] и гидазепам [С.Б.Середенин и др., в кн: "Гидазепам", изд. Наукова Думка, Киев, 1992, 92; Seredenin S.B., Blednov Yu.A., Phys.Chem.Biol.Med, 1993, 1 (1), 53-60].

В работе были использованы мыши-самцы линий Balb/c и C57Bl/6 весом 20-22 г (питомник "Столбовая"). Животных содержали в условиях лабораторного вивария в клетках по 10 особей в каждой, в течение не менее двух недель до начала эксперимента, на стандартной диете, при свободном доступе к воде, при 12-ти часовом световом режиме (свет с 8.00 до 20.00). Все эксперименты проводили в период времени с 9.00 до 13.00. Все соединения вводили внутривенно в виде их водных растворов за 30 мин до начала эксперимента из расче-

- 15 -

та 0,1 мл раствора на 10 г веса животного. Через 30 минут после введения препаратов животное выдерживали в темноте в течение 1 минуты и затем помещали в один из периферических квадратов "открытого поля", которое представляет из себя

5 белую круглую арену диаметром 1 метр с белыми бортами высотой 50 см. Арена равномерно освещена 4-мя лампами по 75 Вт каждая, расположенными на высоте 1 м над поверхностью поля. Все пространство арены равномерно разделено 4-мя концентрическими окружностями, которые в свою очередь разбиты радиусами на сектора так, что периферическая окружность состоит

10 из 16 одинаковых криволинейных квадратов. Наблюдение за животным производили в течение 3 минут, отдельно фиксировали число пересеченных квадратов на периферии, в центральных областях, число стоек и количество дефекаций. Суммарное

15 число пересеченных квадратов вместе с числом стоек обозначали как общую активность. Статистическую обработку полученных результатов проводили используя *t*-критерий Стьюдента.

Результаты проведенного скрининга с использованием

20 генетических моделей позволяют разделить все испытанные соединения на 3 группы:

1. В результате изучения влияния соединений I, VIII, X, XI, XXI и XXII на поведение мышей с "пассивным" типом эмоционально-стрессовой реакции (линия Balb/c) в тесте

25 "открытое поле" было показано полное отсутствие их эффектов, как активирующих, так и ингибирующих поведение.

2. Напротив, исследование влияния VI (Табл.1), XVI (Табл.2), XVII (Табл.3) и XIX (Табл.4) выявило в разной степени выраженную способность подавлять двигательную активность мышей линии Balb/c в тесте "открытое поле", что

30 свидетельствует об отсутствии у этих соединений транквило-активирующего типа действия, однако не исключает наличия у них достаточно выраженного (исходя из низких активных доз) транквило-седативного эффекта.

3. И, наконец, были найдены несколько соединений: III (Табл.5,6), IV (Табл.7,8), IX (Табл.9,10), XII (Табл.11,12), XIII (Табл.13,14), XIV (Табл.15,16) и XV (Табл.17,18), которые в тесте "открытое поле" в широком диапазоне доз активировали поведение животных линии Balb/c.

- 16 -

не изменяя двигательную активность мышей с "активным" типом эмоционально-стрессовой реакции (линия C57Bl/6), что позволяет сделать вывод о наличии у них выраженного селективного транквило-активирующего эффекта.

5 Для дальнейшего более углубленного изучения транквилизирующего действия, а также оценки возможных побочных эффектов, были отобраны 4 соединения из выделенной ранее третьей группы (IV, XII, XIV и XV), обладавшие наиболее выраженным анксиоселективным действием в первой серии экспериментов.

10 Изучение анксиолитического действия отобранных соединений проводилось в опытах на беспородных крысах-самцах весом 180-200 г в условиях общепринятой для этой цели методики столкновения питьевого и оборонительного рефлексов при
15 действии внезапного болевого раздражителя как экстремального фактора [Т.А. Воронина и др., в кн.: "Феназепам", изд. "Наукова Думка", Киев, 1982, 89, 93, 146]. Эксперимент начинали с тренировки крыс с целью выработки у них чувства жажды и навыка взятия воды из поилки в экспериментальной
20 камере. Для этого животных содержали на сухом корме в течение 24 часов и затем помещали в камеру, где они получали воду в течение 5 минут. Через сутки после тренировки крысы через 5 сек после начала питья наносили электрическое раздражение пропусканием тока (0,5 А) через поилку. Таким образом, столкновением двух рефлексов питьевого и оборонительного создавалась экстремальная ситуация, при которой страх
25 получения болевого раздражения удерживал животное от взятия воды. В дальнейшем в течение 5 мин регистрировали количество взятий воды из поилки, несмотря на получение при этом
30 каждый раз электроболевого раздражения.

 Контрольные животные в создаваемой ситуации делали в среднем от 8 до 14 попыток наказуемых взятий воды из поилки (Табл. 19). Соединения IV, XII, XIV и XV в диапазоне доз от 1 мг/кг до 20 мг/кг (в/бр) обладают отчетливым действием в
35 создаваемой ситуации, устраняя чувство страха при действии болевого раздражителя, что интерпретируется как анксиолитический эффект. Это выражается в увеличении в 2-4 раза по сравнению с контролем числа наказуемых взятий воды из поилки. Таким образом, на основании проведенных экспериментов

- 17 -

можно заключить, что соединения IV, XII, XIV и XV характеризуются выраженным анксиолитическим действием в широком диапазоне доз.

Миорелаксантное действие отобранных соединений изучали на беспородных белых мышах-самцах весом 22-25 г по нарушению координации движений по общепринятому тесту вращающегося стержня [Т.А.Воронина и др., в кн.: "Феназепам", изд. "Наукова Думка", Киев, 1982, 145]. Мышей помещали на горизонтальный стержень диаметром 2 см при скорости его вращения 4 об/мин. Неспособность животных под влиянием введенных в/бр соединений удерживаться на стержне в течение 2-х минут рассматривали как проявление нарушения координации движений или как их миорелаксантное действие. Данные, представленные в Табл.20 показывают, что соединение XII в диапазоне доз от 0.01 мг/кг до 50 мг/кг не оказывает влияния на измеряемый показатель. Отсутствие какого-либо эффекта демонстрируют также и соединения IV, XIV и XV, испытанные в диапазоне доз от 0.1 мг/кг до 20 мг/кг. Таким образом, полученные в данной серии экспериментов данные показывают, что все испытанные соединения в использованных диапазонах доз не обладают миорелаксантной активностью.

Возможное снотворное действие отобранных соединений оценивали по методу потенцирования сна, вызываемого тиопенталом. Для этого белым беспородным мышам-самцам весом 20-25 г в/бр вводили тиопентал натрия в дозе 70 мг/кг и оценивали латентный период засыпания и общее время продолжительности сна. Испытуемые соединения вводили в/бр за 30 мин до введения тиопентала натрия. Данные, представленные в Табл.21 демонстрируют, что все испытанные соединения не укорачивают латентный период засыпания и не удлиняют продолжительность сна (табл.22).

Острая токсичность измерялась в опытах на белых беспородных мышах при пероральном введении испытуемых соединений в виде их суспензии в 1% растворе крахмала. Для соединения XII величина LD_{50} , рассчитанная по общепринятому методу Литчфильда-Уилкоксона, оказалась равной 1,16 мг/кг (при 95% доверительном интервале 0,89 -1,48 мг/кг) и близкой величине LD_{50} для известного препарата бемитила, который также является производным 2-меркаптобензимидазола. Та-

- 18 -

ким образом можно заключить, что соединение XII является практически нетоксичным.

Влияние заявляемых соединений на сердечно-сосудистую систему

5

Фармакологическое изучение солей заявляемых соединений проводили на различных моделях ишемии и нарушений ритма сердца в сравнении с эталонными препаратами - дигидрохлоридом 2-[2-(диэтиламино)этилтио]-5,6-диметилбензимидазола (XVIII), верапамилем, пропранололом, новокаином, лидокаином, боннекором.

10

Противоишемическая активность

15

Влияние соединений на гемодинамику и деятельность интактного сердца изучали в экспериментах на анестезированных кошках. Опыты проводили в условиях открытой грудной клетки. О деятельности сердца судили по фазовой кривой скорости кровотока в восходящей части дуги аорты. Изучаемые соединения вводили внутривенно в физиологическом растворе. Полученные данные обрабатывали статистически, для выявления значимости различий использовали t-критерий Стьюдента.

20

Опыты показали, что соединения VIII (1,0 мг/кг), IX (0,5 и 1,0 мг/кг) и XX (1,0 и 2,0 мг/кг), введенные внутривенно, вызывают выраженную брадикардию, продолжающуюся в течение 30 мин. после введения. При этом уменьшалось и двойное произведение, являющееся косвенным показателем потребности сердца в кислороде. Следует отметить, что именно уменьшение потребности сердца в кислороде является одним из основных признаков антиангинальных препаратов [Каверина Н.В., Розонов Ю.Б., Чичканов Г.Г.; Современные аспекты фармакологии антиангинальных средств, М., Медицина, 1980, 240 с.]. Брадикардия, вызываемая исследуемыми соединениями сопровождалась увеличением систолического выброса. Другие показатели гемодинамики практически не изменялись (табл. 23, 24, 25). Прототип - соединение XXIII [Савельев В.Л., Можаяева Т.Я., Чичканов Г.Г. и соавт.; Заявка №4951704/04 (1991) с решением о выдаче патента РФ от

35

26.10.1993] также вызывало значительную и длительную брадикардию. Однако под его влиянием в течение 2-3 минут после введения значительно снижалось системное артериальное давление, уменьшалось среднее ускорение кровотока в аорте, что свидетельствует об угнетении сократительной функции сердца (табл.26). Второй препарат сравнения верапамил, вызывая брадикардию, значительно и длительно угнетал сократительную функцию сердца (табл.27). Напротив, соединения VIII, IX и XX не только не угнетали сократимость миокарда, а даже ее несколько увеличивали (проявлялась тенденция к увеличению этого показателя).

Соединения VI, X, XII, XVII и XXI в дозах 0,5 - 2,0 мг/кг вызывают небольшую и кратковременную брадикардию и практически не влияют на другие показатели гемодинамики и деятельности сердца.

Соединение XV вызывает небольшую, но статистически значимую, брадикардию в дозе 5 мг/кг.

Вещества XI, XVI, XVIII, XIX и XXII практически не влияют на показатели гемодинамики и деятельности сердца. На основании полученных результатов для дальнейшего углубленного изучения были отобраны соединения VIII, IX и XX.

Для выявления защитного действия изучаемых соединений на ишемизированный миокард необходимо было провести эксперименты на модели острой коронарной недостаточности. С этой целью были проведены опыты на анестезированных нембуталом (40 мг/кг, внутривенно) кошках массой 2,5-4,0 кг. Эксперименты проводили в условиях открытой грудной клетки. У животных с помощью прибора "Мингограф-81" регистрировали эпикардальную элетрограмму в 3-4 отведениях. Об интенсивности обратимого ишемического повреждения судили по величине среднего подъема сегмента ST во время 5-минутных окклюзий передней нисходящей ветви левой коронарной артерии с 15-минутными реперфузиями между ними. Адекватность данной модели была проверена нами ранее на примере пропранолола, нитроглицерина и верапамила, которые показали значительное противоишемическое действие [Цорин И.Б.; Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук, Москва, 1985, 148 с.].

Результаты экспериментов обрабатывали статистически.

- 20 -

Для выявления значимости изменений использовали непараметрический метод Вилкоксона для сопряженных вариантов.

Было проведено 2 серии экспериментов по 6-7 животных в каждой. Опыты показали, что соединения VIII и IX в дозе 1,0 мг/кг, внутривенно значительно уменьшают среднюю величину подъема сегмента ST на множественных отведениях эпикардиальной электрограммы во время 5-минутной окклюзии венечной артерии. При этом, если соединение VIII было эффективно только во время окклюзии, проводимой сразу после его введения, то вещество IX обладало противоишемическим действием в течение 40 минут после введения (табл.28,29). Прототип XXIII обладает подобным действием на данной модели, однако он действует только при постоянном капельном введении. При введении болюсом его действие было кратковременным (fig.1). Верапамил также улучшает функциональное состояние очага ишемии на данной модели, однако он значительно угнетает сократительную функцию сердца [Цорин И.Б.; Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук, Москва, 1985, 148 с.].

Таким образом, соединения VIII и IX обладают определенным противоишемическим действием, которое, по-видимому, связано с уменьшением потребности сердца в кислороде за счет брадикардии. Преимущество перед прототипами (вещество XXIII и верапамил) заключается в том, что выявленные соединения, вызывая брадикардию, не угнетают (даже кратковременно) сократительную функцию сердца, а соединение IX по сравнению с VIII действует более длительно на модели недостаточности коронарного кровообращения.

Представленные данные позволяли высказать предположение о том, что соединения VIII и IX относятся к новой группе антиангинальных средств - селективным брадикардическим агентам типа фалипамила (структурный аналог верапамила). Однако это предположение нуждалось в дальнейшем подтверждении, для чего было проведено расширенное доклиническое изучение соединения IX, как наиболее активного.

Для изучения влияния соединения на сократительную и насосную функции ишемизированного сердца проводили эксперименты на анестезированных нембуталом (40 мг /кг, внутривенно) кошках массой 3,0-4,5 кг. В условиях открытой грудной

ЛИСТ ВЗАМЕН ИЗЪЯТОГО

- клетки у животных создавали окклюзию передней нисходящей ветви левой коронарной артерии длительностью 20 или 40 минут, которая сменялась 30 или 60-минутной реперфузией, соответственно. С помощью электромагнитного измерителя потока крови MFV-1200 фирмы "Nihon Kohden" регистрировали фазовую кривую скорости кровотока в восходящей части дуги аорты. Расчитывали показатели гемодинамики и деятельности сердца. Подсчитывали количество случаев возникновения аритмий. В экспериментах с 40-минутной ишемией сразу после 60-й минуты реперфузии сердца вырезали, останавливали холодным гиперкалиевым раствором, разделяли условно-интактную и ишемизированную зоны миокарда левого желудочка и замораживали их в жидком азоте. В зонах миокарда определяли содержание АТФ гексокиназным методом. Всего было проведено 4 серии экспериментов (2 контрольные и 2 основные) по 12 кошек в каждой. Полученные результаты обрабатывали статистически. Значимость различий определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента и метода точной вероятности Фишера.

- Опыты показали, что в условиях 20-минутной окклюзии и последующей 30-минутной реперфузии коронарной артерии соединение IX (1,0 мг/кг болюсом сразу после окклюзии + 50 мкг/кг/мин в течение 30 мин, внутривенно) в значительной мере предупреждает угнетение сократительной функции сердца, вызываемое ишемическим повреждением. При этом действие вещества IX продолжалось в течение всего эксперимента, в то время как эффект прототипа XXIII продолжался в течение окклюзии и первых 10 минут реперфузии. Изучаемое соединение IX в значительной мере предотвращало уменьшение систолического выброса, вместе с тем, сердечный выброс поддерживался в значительно меньшей степени, что связано, по-видимому, со значительной брадикардией, вызываемой этими соединениями (fig.2, 3).

- В контрольной серии опытов у животных во время окклюзии и реперфузии часто возникали аритмии различной тяжести. Соединение IX не уменьшало количества аритмий, возникающих в этих условиях.

При более тяжелой ишемии (40-минутная окклюзия и 60-минутная реперфузия коронарной артерии) соединение IX также в значительной мере предупреждает угнетение сократи-

тельной функции сердца, вызываемое ишемическим повреждением миокарда. Соединение IX в значительной мере предотвращало уменьшение систолического выброса, при этом оно практически не влияло на изменения сердечного выброса (fig.4). Соедине-
5 ние IX в этих условиях также, как и при более легкой ише-
мии, не уменьшало количества аритмий, возникающих в ответ на окклюзию и реперфузию венечного сосуда.

После 40 минут окклюзии и 60 минут реперфузии коро-
нарной артерии в ишемизированном миокарде, по сравнению с
10 условно-интактной тканью, было резко снижено содержание АТФ
($-46,4 \pm 5,6\%$). Соединение IX в этих условиях увеличивало со-
держание АТФ в миокарде ишемизированной зоны, незначительно
уменьшая его в условно-интактных областях, в то время как
прототип не влиял на этот показатель (fig.5).

15 Таким образом, соединение IX в условиях ишемии раз-
личной длительности и последующей реперфузии венечного со-
суда в определенной мере предупреждает угнетение насосной и
сократительной функции сердца. Вещество, в отличие от про-
тотипа, увеличивает содержание АТФ в ишемизированном мио-
20 карде.

Хорошо известно, что классические препараты брадикар-
дического типа действия - алинидин и фалипамил обладают
значительным антиаритмическим эффектом. В связи с этим
представлялось интересным изучить действие соединений IX и
25 XX на различных моделях нарушения сердечного ритма.

Антиаритмическая активность

Антиаритмические свойства заявляемых соединений изу-
30 чали на адреналиновой модели у бодрствующих кроликов, хло-
ридкальциевой и аконитиновой моделях у бодрствующих крыс,
модели фибрилляции желудочков у наркотизированных крыс и
модели по Harris у бодрствующих собак.

Адреналиновая аритмия. Кролику массой 2,5-3,0 кг в
35 краевую вену уха вводили адреналина гидрохлорид в виде 0,1%
раствора в дозе 120-150 мкг/кг, вызывавший в течение 6-7
мин нарушения ритма сердца двух типов. В одних случаях, ес-
ли применялись очень высокие дозы адреналина (150-160
мкг/кг), сразу же после введения вещества возникала поли-

- 23 -

топная экстрасистолия, сменяющаяся обычно желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков. В других случаях желудочковая экстрасистолия возникала на фоне резкой брадикардии с атриовентрикулярной блокадой различных степеней, которая через 2-3 мин переходила в политопную экстрасистолию и желудочковую тахикардию. Брадикардия в этом случае носит рефлекторный характер в ответ на резкое повышение под влиянием адреналина артериального давления.

Через 30 минут после определения аритмогенной дозы адреналина вводили внутривенно исследуемое соединение в 3 мл дистиллированной воды и записывали ЭКГ во II стандартном отведении. Через 2 мин после введения изучаемого соединения повторно вводили адреналин в аритмогенной дозе. Антиаритмическую эффективность заявляемого соединения определяли по его способности предотвращать гибель кроликов от летальной фибрилляции желудочков и полностью предупреждать возникновение аритмий. Как видно из таблицы 30, соединения IX и XX оказывают выраженный антиаритмический эффект, почти не уступая на этой модели верапамилу и пропранололу, антиаритмикам 4 и 2 классов, соответственно, и значительно превосходя антиаритмики 1 класса (хинидин и лидокаин).

Хлоридкальциевая аритмия у крыс. В наших экспериментах мы использовали нелинейных бодрствующих крыс массой 180-200 г, которым в хвостовую вену вводили 250-300 мг/кг хлорида кальция в виде 10% раствора. В большинстве случаев фибрилляция желудочков возникает на 1-2 минуте после введения, у остальных животных - сразу же после введения возникает резкая синусовая брадикардия с желудочковыми экстрасистолами на фоне атриовентрикулярной блокады, которые переходят в короткий залп желудочковой тахикардии, также завершающейся фибрилляцией желудочков. Заявляемые соединения IX и XX, введенные за 2 мин до введения хлорида кальция, предотвращают гибель животных от летальной фибрилляции желудочков. Как следует из таблицы 30, средние эффективные дозы соединений IX и XX составляют 1,0 и 2,03 мг/кг, соответственно, что свидетельствует об их значительной антиаритмической активности. На этой модели соединение IX в 50 и 7,5 раз активнее новокаинамида и лидокаина, соответственно.

Аконитиновая аритмия. Аконитиновую аритмию вызывали у

- 24 -

бодрствующих крыс массой 180-200 г, вводя в хвостовую вену раствор аконитина-сульфата в дозе 40-50 мкг/кг. При этом возникали нарушения ритма смешанного предсердно-желудочкового характера, представляющие собой обычно политопную экстрасистолию. Исследуемые вещества вводили внутривенно за 1-3 минуты до введения аконитина. ED₅₀ рассчитывали по методу Литчфилда.

Опыты показали, что на аконитиновой модели соединение IX также проявляло высокую активность, его ED₅₀ составило 1,2 мг/кг, а LD₅₀ при внутривенном введении - 31,5 мг/кг. антиаритмический индекс (LD₅₀/ED₅₀) - 26,2 (табл.30). По активности это вещество превосходит известные антиаритмики I класса - хинидин и лидокаин в 4,4 и 6,5 раз, соответственно и широта его терапевтического действия больше, чем у выше упомянутых эталонных препаратов.

Изучение противофибрилляторных свойств соединений IX и XX в опытах на крысах. Эксперименты проводили на наркотизированных этаминал-натрием (60 мг/кг, внутривенно) крысах самцах массой 180-240 г в условиях вскрытой грудной клетки и искусственного дыхания. У животных с помощью специального приспособления вызывали окклюзию левой коронарной артерии в 1-2 мм от ее начала. Через 7 минут производили реперфузию. Именно в этот период по данным ряда исследователей [Krzeminski T., Grzyb J., Kurcok A., Brus R.; Pol. J. Pharmacol., 1992, 44, Suppl., 169-170.] возникает наибольшее количество (70-100%) фибрилляций желудочков. ЭКГ во II стандартном отведении регистрировали с помощью прибора "Мингограф-81". Подсчитывали количество случаев фибрилляций желудочков во время окклюзии и реперфузии, аритмий опасных для жизни (фибрилляции + парасизмальные желудочковые тахикардии), общее количество аритмий. В качестве препарата сравнения использовали известный антиаритмик боннекор [Григорьева Е.К., Горбунова В.В.; В сб.: "Новый антиаритмический препарат боннекор (фармакология и клиническое применение)", 1993, М., 64-67.]. Вещества вводили внутривенно в следующих дозах: боннекор - 1 мг/кг; соединение IX - 2 мг/кг; соединение XX - 1 мг/кг. В контрольной серии опытов внутривенно вводили эквивалентный объем физиологического раствора (1 мл/кг). Всего было проведено 4 серии экспери-

- 25 -

ментов на 80 крысах. Результаты подвергали статистической обработке. Проводили бальное шкалирование выборок: отсутствие аритмий - 0 баллов; экстрасистолия - 1 балл; параксизмальная желудочковая тахикардия - 2 балла; фибрилляция желудочков, возникшая во время реперфузии - 3 балла; фибрилляция, возникшая во время окклюзии венечного сосуда - 4 балла. Значимость изменений определяли с помощью метода точной вероятности Фишера и метода Вилкоксона для несвязанных выборок.

10 Как показали [Krzeminski T., Grzyb J., Kurcok A., Brus R.; Pol. J. Pharmacol., 1992, 44, Suppl., 169-170.], 7-минутная окклюзия и последующая реперфузия коронарной артерии у наркотизированных крыс вызывают фибрилляции желудочков в 68-100% случаев. Такие препараты как дефибротид и
15 простаггиклин уменьшали количество фибрилляций. На данной модели нарушений ритма сердца мы изучили противофибрилляторное действие производных 2-меркаптобензимидазола. В качестве препарата сравнения был использован боннекор (1 мг/кг), который по данным, полученным в нашей лаборатории,
20 обладает значительным противофибрилляторным действием [Григорьева Е.К., Горбунова В.В.; В сб.: "Новый антиаритмический препарат боннекор (фармакология и клиническое применение)", 1993, М., 64-67].

Опыты показали, что в контрольной серии фибрилляции
25 желудочков возникали в 15 случаях из 24 (62,5%), а опасные для жизни аритмии (фибрилляции+параксизмальные желудочковые тахикардии) в 22 случаях (91,7%). В этих условиях эталонный препарат боннекор значительно уменьшал количество фибрилляций желудочков и опасных для жизни аритмий. При этом умень-
30 шалось как общее количество аритмий, так и их тяжесть, оцениваемая с помощью бального шкалирования.

Соединение IX в дозе 2 мг/кг также, как и боннекор, значительно уменьшало количество фибрилляций желудочков и опасных для жизни аритмий. При этом снижалась и тяжесть
35 аритмий (табл.31). Вещество X в дозе 1 мг/кг проявляло заметную тенденцию к снижению количества фибрилляций желудочков, значительно уменьшало число опасных для жизни аритмий и их тяжесть (табл.31).

Таким образом, изучаемые вещества обладают противо-

- фибрилляторными свойствами. Следует отметить, что классический препарат брадикардического типа действия алинидин также обладает противофибрилляторной активностью [Uprichard A.C.G., Chi L., Lynch J.J. et al.; J. Cardiovascular Pharmacol., 1989, 14, 475-482.].

- 5 Аритмия у бодрствующих собак по Harris. Эксперименты проводили на беспородных собаках обоего пола массой 9 - 14 кг. Животным в условиях наркоза (нембутал 40 мг/кг, внутривенно) и искусственного дыхания производили двухступенную
10 перевязку передней нисходящей ветви левой коронарной артерии. Через 24 часа у собак в свободном поведении регистрировали стойкие нарушения ритма сердца на ЭКГ. Соединения IX и XX вводили внутривенно в водном растворе в дозах 2,0 мг/кг. Результаты экспериментов обрабатывали статистически
15 с использованием t-критерия Стьюдента.

- Опыты показали, что соединение IX постепенно вызывает значительную брадикардию. Антиаритмическое действие вещества отмечено у всех животных, не смотря на высокий исходный уровень эктопической активности. Длительность эффекта достигала 50 минут, прототип XIII действовал значительно
20 меньшее время (табл.32, 33). Следует отметить, что у 2 собак из 5 на фоне действия вещества IX наблюдалось умеренно выраженное состояние возбуждения, именно с этим, по-видимому, связано отсутствие значительной брадикардии сразу после
25 введения препарата.

- Соединение XX независимо от уровня исходной эктопической активности сердца также вызывало значительную брадикардию. Обладало вещество и антиаритмической активностью (табл.34, fig.6). При этом в опытах с высоким уровнем эктопии (N1 и N4) антиаритмический эффект был выражен слабо и продолжался 10-15 минут. В опыте с умеренной эктопической активностью (N3) под влиянием соединения наблюдалось полное подавление аритмии, а тенденция к восстановлению отмечалась на 30-40 минуте. В опыте N2 антиаритмический эффект был
30 выражен незначительно и кратковременно. Важно отметить, что даже в тех опытах, в которых антиаритмический эффект расценивался как слабый или незначительный (при расчете процента эктопических сокращений) вещество XX оказывало благоприятное действие. Оно выражалось в том, что устранялись парак-

- 27 -

сизмы желудочковой тахикардии и экстрасистолии и возникал ритм более стабильный. Соединение XX хорошо переносится животными и, возможно, обладает некоторым седативным действием.

5 Таким образом, соединения IX и XX оказывают выраженное антиаритмическое действие и не вызывают заметных побочных явлений у бодрствующих собак с желудочковыми нарушениями сердечного ритма.

Итак, среди производных 2-меркаптобензимидазола найдены вещества, вызывающие значительную брадикардию и практически не влияющие на другие показатели гемодинамики и деятельности сердца, что позволяет их отнести к группе специфических брадикардических средств. Эти соединения обладают заметным противоишемическим и антиаритмическим действием.

15

Пояснения к чертежам

Fig.1. Влияние соединения XXIII (1,0 мг/кг+50 мкг/кг/мин, внутривенно) на среднюю величину подъема сегмента ST на эпикардиальной электрограмме во время 5-минутной окклюзии коронарной артерии. По оси ординат - средний подъем сегмента ST в мВ; по оси абсцисс - время окклюзии и реперфузии венечной артерии в мин. 1 - контрольная окклюзия; 2- окклюзия сразу после начала введения соединения; 3 - через 20 минут. * - $p < 0,05$; ^ - $p < 0,1$ по отношению к контрольной окклюзии.

Fig.2. Влияние соединения IX на насосную и сократительную функции сердца в условиях 20-минутной окклюзии и 30-минутной реперфузии коронарной артерии. По оси ординат - изменения к исходному уровню в %; по оси абсцисс - время окклюзии и реперфузии в минутах. I - систолический выброс; II -сердечный выброс; III - среднее ускорение кровотока в аорте. ■ - контроль; |■| - соединение IX. ^ - $p < 0,1$; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ по отношению к контролю.

Fig.3. Влияние соединения XXIII на насосную и сократительную функции сердца в условиях 20-минутной окклюзии и 30-минутной реперфузии коронарной артерии. По оси ординат - изменения к исходному уровню в %; по оси абсцисс - время окклюзии и реперфузии в минутах. I - систолический выброс;

-27/I-

II -сердечный выброс; III - среднее ускорение кровотока в аорте. ■ - контроль; |■| - соединение XXIII. \dot{u} - $p < 0,1$; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ по отношению к контролю.

Fig.4. Влияние соединения IX на гемодинамику и деятельность сердца в условиях 40-минутной окклюзии и 60-минутной реперфузии коронарной артерии. По оси абсцисс - время окклюзии и реперфузии в минутах; по оси ординат - изменения показателей в %. График - контроль; столбики - соединение IX. \wedge - $p < 0,1$; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ - по отношению к контролю.

Fig.5. Влияние соединения IX на содержание АТФ в интактной и ишемизированной зонах миокарда левого желудочка кошек после 40-минутной окклюзии и последующей 60-минутной реперфузии коронарной артерии. |■| - интактная зона миокарда ишемизированного левого желудочка; ■ - ишемизированная зона миокарда. I - контрольная серия; II - серия с введением соединения IX. По оси ординат-содержание АТФ в миокарде в мкМ/г сырого веса. ** $p < 0,02$ - по отношению к условно-интактной зоне; ++ $p < 0,02$ - по отношению к контролю.

Fig.6. Влияние соединения XX (1,0 мг/кг, внутривенно) на эктопическую активность сердца у бодрствующих собак по Harris. По оси абсцисс - время после введения вещества в минутах; по левой оси ординат - изменения % частоты эктопических сокращений (кривая); по правой оси ординат - изменения частоты сердечных сокращений в уд./мин (столбики). * - $p < 0,05$ по отношению к исходному уровню для эктопической активности; + - $p < 0,05$ по отношению к исходному уровню для частоты сердечных сокращений.

30

-27/2-

Табл.1. Влияние соединения VI на поведение мышей линии Balb/c в тесте "открытое поле" ($M \pm m_x$).

| Использо- ванные дозы (мг/кг) | Виды активности | | | | | Количество: дефекаций | Общая |
|--|---------------------|------------------|-------------------|---|---------------|--------------------------|-------|
| | Перифери- ческая | Централь- ная | Вертикаль- ная | | | | |
| Контроль n=8 | 8,8 \pm 1,6 | - | - | - | 1,0 \pm 0,7 | 8,8 \pm 1,6 | |
| 0,1 n=8 | 3,0 \pm 1,8 * | - | - | - | - | 3,0 \pm 1,8 * | |
| 1,0 n=9 | 3,3 \pm 1,3 * | - | 0,4 \pm 0,4 | - | - | 3,7 \pm 1,7 * | |
| 10,0 n=8 | 3,1 \pm 0,8 ** | - | - | - | - | 3,1 \pm 0,8 ** | |

Примечание: n - количество животных; *, ** и *** - статистически достоверные отличия от соответствующего контроля ($P < 0,05$, $P < 0,01$ и $P < 0,001$ соответственно, t - критерий Стьюдента).

Табл.2. Влияние соединения XVI на поведение мышей линии Balb/c в тесте "открытое поле" ($M \pm m_x$).

| Использо- ванные дозы (мг/кг) | Виды активности | | | | | Количество: дефекаций | Общая |
|--|----------------------|------------------|-------------------|---|---------------|--------------------------|-------|
| | Перифери- ческая | Централь- ная | Вертикаль- ная | | | | |
| Контроль n=16 | 17,4 \pm 3,2 | 0,2 \pm 0,2 | - | - | 0,5 \pm 0,3 | 17,6 \pm 3,4 | |
| 0,1 n=8 | 3,3 \pm 1,1 *** | - | - | - | 3,0 \pm 0,7 | 3,3 \pm 1,1 *** | |
| 1,0 n=8 | 5,3 \pm 0,7 ** | - | - | - | - | 5,3 \pm 0,7 ** | |
| 5,0 n=8 | 7,0 \pm 2,8 * | - | - | - | 0,5 \pm 0,5 | 7,0 \pm 2,8 * | |

См. примечание к Табл.1.

- 27/3

Табл.3. Влияние соединения XVII на поведение мышей линии Balb/c в тесте "открытое поле" ($M \pm m_x$).

| Используй- ванные : | | Виды активности | | | | |
|------------------------|------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------------|-------|
| дозы (мг/кг) : | | Перифери- ческая : | Централь- ная : | Вертикаль- ная : | Количество дефекаций : | Общая |
| | | | | | | |
| Контроль : | : | : | : | : | : | : |
| n-16 : | 17,8 \pm 3,8 : | 0,2 \pm 0,2 : | - : | 0,5 \pm 0,1 : | 18,0 \pm 4,0 : | |
| | | | | | | |
| 0,1 : | 4,0 \pm 1,0 : | 0,5 \pm 0,5 : | - : | 2,0 \pm 0,8 : | 4,5 \pm 1,5 : | |
| n-8 : | ** : | : | : | : | : | ** |
| | | | | | | |
| 1,0 : | 7,7 \pm 1,9 : | - : | - : | 0,1 \pm 0,1 : | 7,7 \pm 1,9 : | |
| n-8 : | * : | : | : | : | : | * |

См. примечание к Табл.1.

Табл.4. Влияние соединения XIX на поведение мышей линии Balb/c в тесте "открытое поле" ($M \pm m_x$).

| Используй- ванные : | | Виды активности | | | |
|------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------------|----------------------|
| дозы (мг/кг) | Перифери- ческая : | Централь- ная : | Вертикаль- ная : | Количество дефекаций : | Общая |
| Контроль n-8 | 8,8 \pm 1,6 | - | - | 1,0 \pm 0,7 | 8,8 \pm 1,6 |
| 0,1 n-8 | 2,7 \pm 1,0 ** | 0,3 \pm 0,3 | - | 0,4 \pm 0,4 | 3,0 \pm 1,3 ** |
| 1,0 n-8 | 3,1 \pm 0,9 ** | 0,4 \pm 0,4 | 0,1 \pm 0,1 | 0,9 \pm 0,6 | 3,6 \pm 1,4 ** |
| 10,0 n-8 | 1,8 \pm 0,5 *** | - | - | 0,5 \pm 0,5 | 1,8 \pm 0,5 *** |

См. примечание к Табл.1.

ЛИСТ ВЗАМЕН ИЗЪЯТОГО

-27/4-

Табл.5. Влияние соединения III на поведение мышей Balb/c в тесте "открытое поле" ($M \pm m_x$).

| Используй-: | | Виды активности | | | | |
|-------------|---|------------------|---------------|------------|---------------|-------|
| ванные | : | | | | | |
| дозы | : | Перифери- | Централь- | Вертикаль- | Количество: | Общая |
| (мг/кг) | : | ческая | ная | ная | : дефекаций | : |
| Контроль | : | 16,8 \pm 2,7: | 1,8 \pm 1,7 | : | - | : |
| n-8 | : | : | : | : | : | : |
| 0,1 | : | 28,1 \pm 5,8: | 3,3 \pm 2,0 | : | 0,6 \pm 0,4 | : |
| n-8 | : | : | : | : | : | : |
| 1,0 | : | 35,8 \pm 6,1: | 0,6 \pm 0,3 | : | - | : |
| n-8 | : | : | : | : | : | : |
| 5,0 | : | 46,8 \pm 9,9: | 0,3 \pm 0,3 | : | 0,4 \pm 0,3 | : |
| n-8 | : | * | : | : | : | : |
| 10,0 | : | 56,1 \pm 12,2: | 3,3 \pm 2,1 | : | - | : |
| n-8 | : | * | : | : | : | : |
| 20,0 | : | 24,0 \pm 11,5: | - | : | - | : |
| n-8 | : | : | : | : | : | : |

См. примечание к Табл.1.

27/5

Табл.6. Влияние соединения III на поведение мышей линии C57Bl/6 в тесте "открытое поле" ($M \pm m_x$).

| Использован-: | | Виды активности | | | | | | |
|---------------|---|-----------------|---|-----------|---|------------|---|------------|
| ванные дозы : | | | | | | | | |
| (мг/кг) | : | Перифери- | : | Централь- | : | Вертикаль- | : | Общая |
| | : | ческая | : | ная | : | ная | : | |
| Контроль | : | 109,8+10,0 | : | 29,6+6,4 | : | 21,9+2,8 | : | 161,8+11,3 |
| n=8 | : | | : | | : | | : | |
| 0,1 | : | 109,4+ 8,3 | : | 42,1+4,8 | : | 19,4+3,4 | : | 170,9+10,0 |
| n=8 | : | | : | | : | | : | |
| 0,5 | : | 118,4+ 9,0 | : | 42,1+7,5 | : | 22,6+2,0 | : | 184,6+ 8,6 |
| n=8 | : | | : | | : | | : | |
| 1,0 | : | 107,8+ 7,4 | : | 35,9+7,6 | : | 22,3+3,8 | : | 165,9+13,5 |
| n=8 | : | | : | | : | | : | |
| 5,0 | : | 130,8+16,8 | : | 28,8+6,9 | : | 18,6+2,7 | : | 177,8+20,7 |
| n=8 | : | | : | | : | | : | |
| 10,0 | : | 118,0+ 7,9 | : | 23,6+5,3 | : | 12,9+1,8 | : | 154,4+13,3 |
| n=8 | : | | : | | : | | : | |
| 50,0 | : | 105,2+11,9 | : | 24,0+2,7 | : | 12,1+1,3 | : | 141,3+11,7 |
| n=8 | : | | : | | : | | : | |

См. примечание к Табл.1.

-27/6-

Табл.7. Влияние соединения IV на поведение мышей линии Balb/c в тесте "открытое поле" ($M \pm m_x$).

| Использо- ванные дозы (мг/кг) | | Виды активности | | | | |
|--|---------------------|---------------------|------------------|-------------------|--------------------------|-------|
| | | Перифери- ческая | Централь- ная | Вертикаль- ная | Количество: дефекаций | Общая |
| Контроль n-8 | 5,5 \pm 0,8 | - | - | 1,5 \pm 0,7 | 5,5 \pm 0,8 | |
| 0,1 n-7 | 12,6 \pm 2,6 * | - | - | 0,6 \pm 0,5 | 12,6 \pm 2,6 * | |
| 1,0 n-7 | 11,4 \pm 2,3 * | - | - | - | 11,4 \pm 2,3 * | |
| 5,0 n-7 | 13,6 \pm 3,5 * | - | - | 1,7 \pm 0,8 | 13,6 \pm 3,5 * | |
| 10,0 n-8 | 9,5 \pm 1,9 * | - | - | 3,0 \pm 0,7 | 9,5 \pm 1,9 * | |
| 20,0 n-8 | 8,9 \pm 2,0 | - | - | 2,5 \pm 0,7 | 8,9 \pm 2,0 | |

См. примечание к Табл.1.

Табл.8. Влияние соединения IV на поведение мышей линии C57Bl/6 в тесте "открытое поле" ($M \pm m_x$).

| Использо- ванные дозы (мг/кг) | Виды активности | | | | | Общая |
|--|---------------------|------------------|-------------------|--------------------------|----------------|-------|
| | Перифери- ческая | Централь- ная | Вертикаль- ная | Количество: дефекаций | | |
| Контроль n=8 | 64,1±7,1 : | 18,9±2,9 : | 10,8±1,5 : | 0,4±0,2 : | 93,8±11,5 : | |
| 1,0 n=8 | 62,8±10,6 : | 26,8±4,9 : | 9,3±1,6 : | 0,4±0,2 : | 99,3±17,1 : | |
| 10,0 n=8 | 52,8±11,3 : | 19,3±4,5 : | 11,1±3,7 : | 0,1±0,1 : | 83,2±19,5 : | |

См. примечание к Табл.1.

ЛИСТ ВЗАМЕН ИЗЪЯТОГО

27/7 -

Табл.9. Влияние соединения IX на поведение мышей линии Balb/c в тесте "открытое поле" ($M \pm m_x$).

| Использо- ванные дозы (мг/кг) | Виды активности | | | | | Количество: дефекаций | Общая |
|--|----------------------|------------------|-------------------|--|--|--------------------------|----------------------|
| | Перифери- ческая | Централь- ная | Вертикаль- ная | | | | |
| Контроль n=18 | 19,4 \pm 4,1 | - | - | | | 0,6 \pm 0,6 | 19,9 \pm 4,1 |
| 0,1 n=8 | 15,1 \pm 9,0 | - | - | | | 0,1 \pm 0,1 | 15,1 \pm 9,0 |
| 1,0 n=8 | 39,8 \pm 7,3 * | - | - | | | - | 39,8 \pm 7,3 * |
| 5,0 n=8 | 44,1 \pm 10,2 * | - | - | | | - | 44,1 \pm 10,2 * |
| 10,0 n=8 | 36,8 \pm 5,0 * | - | - | | | - | 36,8 \pm 5,0 * |
| 20,0 n=8 | 17,8 \pm 5,5 | - | - | | | - | 17,8 \pm 5,5 |

См. примечание к Табл.1.

Табл.10. Влияние соединения IX на поведение мышей линии C57Bl/6 в тесте "открытое поле" ($M \pm m_x$).

| Использо- ванные дозы (мг/кг) | Виды активности | | | | | Количество: дефекаций | Общая |
|--|---------------------|------------------|-------------------|--|--|--------------------------|------------------|
| | Перифери- ческая | Централь- ная | Вертикаль- ная | | | | |
| Контроль n=8 | 86,3 \pm 10,7 | 41,6 \pm 10,0 | 11,4 \pm 2,9 | | | 2,0 \pm 0,8 | 139,3 \pm 19,6 |
| 1,0 n=8 | 70,9 \pm 26,0 | 26,5 \pm 4,3 | 8,1 \pm 1,6 | | | 1,0 \pm 0,7 | 106,8 \pm 6,6 |
| 5,0 n=8 | 78,8 \pm 14,5 | 34,3 \pm 12,9 | 10,8 \pm 3,2 | | | 0,5 \pm 0,5 | 125,0 \pm 21,9 |
| 10,0 n=8 | 70,6 \pm 10,8 | 24,6 \pm 8,2 | 11,3 \pm 2,9 | | | 1,0 \pm 0,7 | 106,6 \pm 18,5 |

См. примечание к Табл.1.

-27/8-

Табл.11. Влияние соединения XII на поведение мышей линии Balb/c в тесте "открытое поле" ($M \pm m_x$).

| Используй- ванные дозы (мг/кг) | Виды активности | | | | | Общая |
|---|------------------------|--------------------|-------------------|-------------------------|------------------------|-------|
| | Перифери- ческая | Централь- ная | Вертикаль- ная | Количество дефекаций | | |
| Контроль n=42 | 20,6 \pm 1,9 | 0,3 \pm 0,2 | 0,1 \pm 0,1 | 1,5 \pm 0,3 | 21,0 \pm 2,2 | |
| 0,001 n=10 | 28,9 \pm 8,8 | 1,6 \pm 1,6 | - | - | 30,3 \pm 9,4 | |
| 0,01 n=9 | 79,8 \pm 9,3 *** | 2,6 \pm 1,4 | 0,9 \pm 0,6 | 3,1 \pm 0,6 * | 83,2 \pm 11,3 *** | |
| 0,05 n=8 | 37,1 \pm 6,7 * | - | - | 2,0 \pm 0,8 | 37,1 \pm 6,7 * | |
| 0,1 n=10 | 70,6 \pm 10,6 *** | 3,1 \pm 2,1 * | - | 2,4 \pm 0,7 | 73,7 \pm 12,7 *** | |
| 0,5 n=10 | 77,6 \pm 14,2 *** | 2,9 \pm 1,5 | - | 1,6 \pm 0,8 | 80,5 \pm 15,7 *** | |
| 1,0 n=10 | 66,3 \pm 11,1 *** | 0,5 \pm 0,3 | - | 2,8 \pm 0,9 | 66,8 \pm 11,4 *** | |
| 5,0 n=10 | 43,0 \pm 4,4 *** | 2,3 \pm 1,5 | - | 0,8 \pm 0,5 | 45,3 \pm 5,9 * | |
| 10,0 n=10 | 54,8 \pm 8,3 *** | 0,9 \pm 0,3 | - | 2,0 \pm 0,7 | 55,7 \pm 8,6 *** | |
| 30,0 n=8 | 50,5 \pm 7,9 *** | 1,1 \pm 0,7 | 0,1 \pm 0,1 | 1,5 \pm 1,4 | 51,7 \pm 8,7 *** | |
| 50,0 n=14 | 11,0 \pm 1,6 *** | - | - | 1,6 \pm 0,5 | 11,0 \pm 1,6 *** | |

См. примечание к Табл.1.

- 27/9

Табл.12. Влияние соединения XII на поведение мышей линии C57Bl/6 в тесте "открытое поле" ($M \pm m_x$).

| Используй- ванные : | | Виды активности | | | | |
|------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------|-------------------|--|
| дозы (мг/кг) | Перифери- ческая : | Централь- ная : | Вертикаль- ная : | Количество : дефекаций : | Общая | |
| Контроль : | : | : | : | : | | |
| n-17 | :85,1 \pm 4,3 | : 23,6 \pm 4,8 | : 18,8 \pm 2,6 | : 2,0 \pm 0,8 | :127,5 \pm 11,7 | |
| 0,1 | :92,9 \pm 5,4 | : 18,3 \pm 1,9 | : 12,5 \pm 1,1 | : 1,3 \pm 0,3 | :123,6 \pm 8,4 | |
| n-8 | : | : | : | : | : | |
| 1,0 | :86,6 \pm 4,3 | : 20,4 \pm 2,3 | : 16,5 \pm 1,8 | : 0,5 \pm 0,5 | :123,5 \pm 8,4 | |
| n-8 | : | : | : | : | : | |
| 10,0 | :86,6 \pm 10,9 | : 36,0 \pm 4,9 | : 17,6 \pm 3,2 | : 0,6 \pm 0,6 | :140,2 \pm 19,0 | |
| n-8 | : | : | : | : | : | |
| 20,0 | :86,4 \pm 4,0 | : 23,4 \pm 4,9 | : 17,4 \pm 2,7 | : 1,8 \pm 0,6 | :127,2 \pm 11,6 | |
| n-8 | : | : | : | : | : | |
| 30,0 | :53,0 \pm 5,7 | : 26,3 \pm 10,2 | : 8,3 \pm 1,6 | : 0,1 \pm 0,1 | : 87,9 \pm 17,5 | |
| n-8 | : *** | : | : ** | : * | : * | |
| 50,0 | :67,1 \pm 11,9 | : 13,9 \pm 5,3 | : 9,1 \pm 2,6 | : 0,5 \pm 0,3 | : 90,1 \pm 19,8 | |
| n-8 | : | : | : * | : | : | |

См. примечание к Табл.1.

-27/10

Табл.13. Влияние соединения XIII на поведение мышей линии Balb/c в тесте "открытое поле" ($M \pm m_x$).

| Использо- ванные дозы (мг/кг) | Виды активности | | | | | Общая |
|--|---------------------|------------------|-------------------|--------------------------|-----------------|-------|
| | Перифери- ческая | Централь- ная | Вертикаль- ная | Количество: дефекаций | | |
| Контроль | 20,8 \pm 5,2 | 2,1 \pm 1,6 | - | 1,6 \pm 1,0 | 22,9 \pm 6,8 | |
| n-10 | : | : | : | : | : | : |
| 0,5 | 32,0 \pm 5,7 | 4,3 \pm 4,1 | - | 2,9 \pm 0,6 | 36,3 \pm 9,8 | |
| n-10 | : | : | : | : | : | : |
| 1,0 | 80,0 \pm 11,2 | 0,8 \pm 0,5 | - | 1,0 \pm 0,5 | 80,8 \pm 11,7 | |
| n-10 | :** | : | : | : | : | :** |
| 5,0 | 69,0 \pm 13,2 | - | - | 1,6 \pm 0,7 | 69,0 \pm 13,2 | |
| n-10 | :** | : | : | : | : | :** |
| 50,0 | 27,7 \pm 6,2 | 0,7 \pm 0,5 | - | - | 28,4 \pm 6,7 | |
| n-10 | : | : | : | : | : | : |

См. примечание к Табл.1.

Табл.14. Влияние соединения XIII на поведение мышей линии C57Bl/6 в тесте "открытое поле" ($M \pm m_x$).

| Использо- ванные дозы (мг/кг) | Виды активности | | | | Общая |
|--|-----------------|----------------|----------------|------------------|-------|
| | Периферическая | Центральная | Вертикальная | | |
| Контроль | 79,8 \pm 9,9 | 33,3 \pm 6,3 | 16,3 \pm 2,6 | 129,4 \pm 18,8 | |
| n-8 | : | : | : | : | : |
| 1,0 | 79,6 \pm 5,3 | 37,6 \pm 7,9 | 14,8 \pm 2,7 | 132,0 \pm 15,9 | |
| n-8 | : | : | : | : | : |
| 10,0 | 84,1 \pm 9,9 | 22,4 \pm 3,5 | 12,9 \pm 3,5 | 119,4 \pm 16,4 | |
| n-8 | : | : | : | : | : |
| 50,0 | 63,3 \pm 8,4 | 20,0 \pm 5,3 | 11,8 \pm 3,0 | 95,1 \pm 16,7 | |
| n-8 | : | : | : | : | : |

См. примечание к Табл.1.

_27/II

Табл.15. Влияние соединения XIV на поведение мышей линии Balb/c в тесте "открытое поле" ($M \pm m_x$).

| Используй- ванные дозы (мг/кг) | | Виды активности | | | | |
|---|--------------------------|---------------------|------------------|-------------------|--------------------------|-------|
| | | Перифери- ческая | Централь- ная | Вертикаль- ная | Количество: дефекаций | Общая |
| Контроль n=23 | : 20,0 \pm 2,7 | : 0,7 \pm 0,4 | : 0,2 \pm 0,1 | : 1,5 \pm 0,3 | : 20,9 \pm 3,2 | |
| 0,1 n=14 | : 27,0 \pm 6,3 * | : 1,1 \pm 0,7 | : 0,1 \pm 0,1 | : 1,3 \pm 0,5 | : 28,2 \pm 7,1 | |
| 0,5 n=14 | : 44,4 \pm 9,2 * | : 4,7 \pm 2,7 | : 0,3 \pm 0,3 | : 1,0 \pm 0,4 | : 49,4 \pm 10,7 * | |
| 1,0 n=14 | : 38,7 \pm 4,8 ** | : 0,9 \pm 0,8 | : 0,1 \pm 0,1 | : 2,9 \pm 0,7 | : 39,7 \pm 5,7 ** | |
| 5,0 n=6 | : 58,7 \pm 7,2 *** | : 2,8 \pm 1,8 | : - | : 0,7 \pm 0,7 | : 61,3 \pm 9,0 *** | |
| 10,0 n=6 | : 67,8 \pm 11,1 *** | : - | : - | : 2,0 \pm 0,9 | : 67,8 \pm 11,1 *** | |
| 20,0 n=8 | : 17,3 \pm 8,0 | : 3,4 \pm 3,4 | : 0,1 \pm 0,1 | : 0,1 \pm 0,1 | : 20,8 \pm 9,6 | |

См. примечание к Табл.1.

Табл.16. Влияние соединения XIV на поведение мышей линии C57Bl/6 в тесте "открытое поле" ($M \pm m_x$).

| Использован- ные дозы (мг/кг) | Виды активности | | | |
|-------------------------------------|---------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | Перифери- ческая | Централь- ная | Вертикаль- ная | Общая |
| Контроль n=8 | 72,1 \pm 9,0 | 30,5 \pm 7,2 | 13,5 \pm 2,3 | 116,1 \pm 18,5 |
| 0,5 n=8 | 78,4 \pm 9,8 | 24,8 \pm 4,6 | 11,0 \pm 2,9 | 114,2 \pm 17,3 |
| 5,0 n=8 | 69,5 \pm 11,3 | 37,1 \pm 4,7 | 12,5 \pm 2,1 | 119,1 \pm 18,1 |
| 10,0 n=8 | 79,0 \pm 6,8 | 35,1 \pm 5,0 | 15,3 \pm 3,2 | 129,4 \pm 15,0 |

См. примечание к Табл.1.

27/12

Табл.17. Влияние соединения XV на поведение мышей Balb/c
в тесте "открытое поле" ($M \pm m_x$).

| Используй- ванные дозы (мг/кг) | | Виды активности | | | | |
|--------------------------------------|-------------------|---------------------|------------------|-------------------|--------------------------|------------------|
| | | Перифери- ческая | Централь- ная | Вертикаль- ная | Количество: дефекаций | Общая |
| Контроль | :17,6 \pm 2,7: | 1,9 \pm 1,5 | : | - | : 1,8 \pm 0,9 | :19,5 \pm 4,2 |
| n-11 | : | : | : | : | : | : |
| 0,5 | :32,1 \pm 4,7: | 0,5 \pm 0,4 | : | - | : 1,6 \pm 0,7 | :32,6 \pm 5,0 |
| n-10 | : * | : | : | : | : | : * |
| 1,0 | :37,7 \pm 5,5: | 5,1 \pm 4,4 | : | - | : 2,0 \pm 0,9 | :42,8 \pm 9,9 |
| n-10 | : ** | : | : | : | : | : ** |
| 5,0 | :39,1 \pm 8,6: | - | : | - | : 3,6 \pm 0,9 | :39,1 \pm 8,6 |
| n-10 | : * | : | : | : | : | : * |
| 75,0 | : 8,8 \pm 2,9: | - | : | - | : 2,7 \pm 1,3 | : 8,8 \pm 2,9 |
| n-6 | : * | : | : | : | : | : * |
| 100,0 | : 6,5 \pm 3,1: | - | : | - | : - | : 6,5 \pm 3,1 |
| n-6 | : * | : | : | : | : | : * |
| Контроль | :13,8 \pm 5,4: | - | : | - | : 2,0 \pm 0,8 | :13,8 \pm 5,4 |
| n-8 | : | : | : | : | : | : |
| 0,01 | : 6,9 \pm 1,8: | - | : | - | : 0,5 \pm 0,5 | : 6,9 \pm 1,8 |
| n-8 | : | : | : | : | : | : |
| 0,1 | :11,1 \pm 2,1: | - | : | - | : 1,0 \pm 0,7 | :11,2 \pm 2,1 |
| n-8 | : | : | : | : | : | : |
| 10,0 | :44,9 \pm 13,0: | 0,6 \pm 0,5 | : 0,4 \pm 0,3 | : | - | :45,9 \pm 13,8 |
| n-8 | : * | : | : | : | : | : * |

См. примечание к Табл.1.

27/13-

Табл.18. Влияние соединения XV на поведение мышей линии C57Bl/6
в тесте "открытое поле" ($M \pm m_x$).

| Использован-: | | Виды активности | | | |
|---------------|---|-----------------|----------------|----------------|------------------|
| ные дозы | : | | | | |
| (мг/кг) | : | Перифери- | Централь- | Вертикаль- | Общая |
| | : | ческая | ная | ная | : |
| Контроль | : | 69,9 \pm 4,5 | 33,6 \pm 6,2 | 12,3 \pm 0,9 | 115,8 \pm 11,6 |
| n-8 | : | | | | |
| 1,0 | : | 87,8 \pm 6,7 | 39,0 \pm 6,9 | 11,4 \pm 2,5 | 138,2 \pm 16,1 |
| n-8 | : | | | | |
| 5,0 | : | 87,8 \pm 14,6 | 36,4 \pm 5,7 | 14,9 \pm 2,3 | 139,1 \pm 22,6 |
| n-8 | : | | | | |
| 50,0 | : | 54,1 \pm 10,7 | 35,0 \pm 8,1 | 6,3 \pm 1,6 | 95,4 \pm 20,4 |
| n-8 | : | | | | |

См. примечание к Табл.1.

- 27/14

Табл.19. Влияние соединений IV, XII, XIV и XV на поведение крыс в тесте "конфликтной ситуации" ($M \pm m_x$).

| Использован- ные дозы (мг/кг) | Соединения | | | |
|-------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | XII | IV | XV | XIV |
| Контроль | 8.3 ± 1.5 n=12 | 14.5 ± 3.0 n=13 | 14.5 ± 3.0 n=13 | 14.5 ± 3.0 n=13 |
| 1.0 | 15.3 ± 3.4 n=8 * | 29.7 ± 5.3 n=6 * | 59.1 ± 16.7 n=8 * | 31.6 ± 7.6 n=8 * |
| 5.0 | 19.0 ± 2.5 n=11 ** | 31.0 ± 5.6 n=6 * | 35.3 ± 5.5 n=8 ** | 32.9 ± 5.8 n=10 * |
| 10.0 | 15.4 ± 2.5 n=11 * | 35.8 ± 7.8 n=6 * | 38.0 ± 9.4 n=5 * | 36.0 ± 9.4 n=10 * |
| 20.0 | 28.0 ± 5.8 n=12 ** | 62.3 ± 19.5 n=6 * | 73.9 ± 24.1 n=10 * | 42.3 ± 10.8 n=12 * |

См. примечание к Табл.1.

-27/15

Табл. 20. Влияние соединений IV, XII, XIV и XV на время удерживания мышей на вращающемся стержне (в секундах) ($M \pm m_x$).

| Использован-: | | Соединения | | | | | | |
|---------------|---|-------------|---|---------|---|---------|---|---------|
| ные дозы | : | | | | | | | |
| (мг/кг) | : | XII | : | IV | : | XV | : | XIV |
| Контроль | : | 120.0 + 0 | : | 120 + 0 | : | 120 + 0 | : | 120 + 0 |
| | : | n-16 | : | n-8 | : | n-8 | : | n-8 |
| 0.01 | : | 120.0 + 0 | : | - | : | - | : | - |
| | : | n-12 | : | | : | | : | |
| 0.1 | : | 120.0 + 0 | : | 120 + 0 | : | 120 + 0 | : | 120 + 0 |
| | : | n-12 | : | n-8 | : | n-8 | : | n-8 |
| 1.0 | : | 120.0 + 0 | : | 120 + 0 | : | 120 + 0 | : | 120 + 0 |
| | : | n-12 | : | n-8 | : | n-8 | : | n-8 |
| 5.0 | : | 120.0 + 0 | : | 120 + 0 | : | 120 + 0 | : | 120 + 0 |
| | : | n-12 | : | n-8 | : | n-8 | : | n-8 |
| 10.0 | : | 120.0 + 0 | : | 120 + 0 | : | 120 + 0 | : | 120 + 0 |
| | : | n-12 | : | n-8 | : | n-8 | : | n-8 |
| 20.0 | : | 118.8 + 1.6 | : | 120 + 0 | : | 120 + 0 | : | 120 + 0 |
| | : | n-12 | : | n-8 | : | n-8 | : | n-8 |
| 50.0 | : | 111.3 + 7.5 | : | - | : | - | : | - |
| | : | n-12 | : | | : | | : | |

См. примечание к Табл. 1.

27/16

Табл.21. Влияние соединений IV, XII, XIV и XV на латентный период засыпания (в минутах) у мышей после введения тиопентала натрия ($M \pm m_x$).

| Использован-: | | Соединения | | | | | | |
|---------------|---|-------------|---|-----------|---|-----------|---|-----------|
| ные дозы | : | | | | | | | |
| (мг/кг) | : | XII | : | IV | : | XV | : | XIV |
| | : | | : | | : | | : | |
| Контроль | : | 1.89 + 0.19 | : | 2.4 + 0.2 | : | 2.6 + 0.3 | : | 2.6 + 0.4 |
| | : | n=18 | : | n=8 | : | n=8 | : | n=8 |
| ----- | | | | | | | | |
| 0.01 | : | 1.86 + 0.27 | : | - | : | - | : | - |
| | : | n=8 | : | | : | | : | |
| ----- | | | | | | | | |
| 0.1 | : | 1.94 + 0.18 | : | - | : | - | : | - |
| | : | n=8 | : | | : | | : | |
| ----- | | | | | | | | |
| 0.5 | : | - | : | 3.0 + 0.3 | : | 2.5 + 0.2 | : | 2.5 + 0.5 |
| | : | | : | n=8 | : | n=8 | : | n=8 |
| ----- | | | | | | | | |
| 1.0 | : | 2.78 + 0.17 | : | 2.7 + 0.3 | : | 2.8 + 0.2 | : | 2.5 + 0.2 |
| | : | n=9 | : | n=8 | : | n=8 | : | n=8 |
| | : | * | : | | : | | : | |
| ----- | | | | | | | | |
| 5.0 | : | 2.21 + 0.17 | : | 2.8 + 0.3 | : | 2.3 + 0.2 | : | 2.2 + 0.2 |
| | : | n=9 | : | n=8 | : | n=8 | : | n=7 |
| ----- | | | | | | | | |
| 10.0 | : | 2.28 + 0.24 | : | 2.5 + 0.1 | : | 2.8 + 0.3 | : | 2.9 + 0.4 |
| | : | n=9 | : | n=8 | : | n=8 | : | n=6 |

См. примечание к Табл.1.

27/I7

Табл.22. Влияние соединений IV, XII, XIV и XV на продолжительность сна (в минутах) у мышей после введения тиопента-ла натрия ($M \pm m_x$).

| Использован- ные дозы (мг/кг) | Соединения | | | |
|-------------------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|
| | XII | IV | XV | XIV |
| Контроль | 102.9 ± 14.9 n=18 | 67.7 ± 15.7 n=8 | 76.0 ± 14.6 n=8 | 119.5 ± 17.4 n=8 |
| 0.01 | 76.4 ± 16.7 n=8 | - | - | - |
| 0.1 | 54.5 ± 9.9 n=8 * | - | - | - |
| 0.5 | - | 42.8 ± 13.5 n=8 | 78.4 ± 18.2 n=8 | 91.0 ± 17.8 n=8 |
| 1.0 | 67.9 ± 4.3 n=9 * | 32.5 ± 7.9 n=8 | 70.5 ± 13.7 n=8 | 69.8 ± 15.8 n=8 * |
| 5.0 | 71.7 ± 14.6 n=9 | 50.7 ± 11.0 n=8 | 56.8 ± 19.1 n=8 | 86.4 ± 13.9 n=7 |
| 10.0 | 92.4 ± 9.9 n=9 | 45.1 ± 10.6 n=8 | 74.7 ± 18.7 n=8 | 70.6 ± 9.0 n=6 * |

См. примечание к Табл.1.

ЛИСТ ВЗАМЕН ИЗЪЯТОГО

27/18

Таблица 23.
Влияние соединения VIII в дозе 1,0 мг/кг (внутривенно) на гемодинамику и деятельность интактного сердца кошки (n=5, M ± m)

| Показатель | Изменения после введения препарата, % от исходного уровня | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--|--|
| | сразу после введения | через 2 мин | через 5 мин | через 10 мин | через 20 мин | через 30 мин | | |
| Среднее артериальное давление | -14,8±12,5 | -1,8±3,8 | -2,8±5,7 | -7,8±5,7 | -12,0±5,0 | -6,5±5,7 | | |
| Частота сердечных сокращений | -15,3±1,1** | -10,9±2,3* | -3,2±1,4 | -4,4±1,9 | -3,2±1,8 | -5,4±3,1 | | |
| Систолический выброс | +63,2±14,0* | +20,6±6,5* | +5,6±10,8 | -3,5±8,7 | -4,5±8,4 | +3,5±3,5 | | |
| Сердечный выброс | +38,1±11,6* | +7,0±2,9 | +6,0±12,8 | -7,5±9,6 | -7,2±9,2 | -2,2±3,0 | | |
| Среднее ускорение кровотока в аорте | +31,3±10,8 | +3,3±2,7 | -2,0±9,0 | -5,2±7,8 | -6,2±7,6 | +1,2±2,1 | | |

* - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$ по отношению к исходному уровню

27/19

Таблица 24.
Влияние соединения IX на гемодинамику и деятельность интактного сердца кошки (n=7, M ± m)

| Показатель | Доза мг/кг | Изменения после введения препарата, % от исходного уровня | | | | | | | |
|-------------------------------------|---------------|---|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--|--|
| | | сразу после введения | через 2 мин | через 5 мин | через 10 мин | через 20 мин | через 30 мин | | |
| Среднее артериальное давление | 0,5 | -2,1±3,0 | +4,4±4,7 | -5,4±2,3 | -1,2±3,6 | -4,1±4,8 | -4,9±6,5 | | |
| | 1,0 | -1,6±7,3 | +0,6±2,7 | -3,8±3,4 | -6,8±2,5* | -1,9±2,9 | -2,7±2,9 | | |
| Частота сердечных сокращений | 0,5 | -8,0±3,5 | -11,6±2,8** | -9,1±2,5* | -7,3±1,6** | -4,5±2,2 | -5,3±2,3 | | |
| | 1,0 | -15,4±2,7** | -14,1±2,1** | -10,6±1,5** | -7,1±1,0** | -4,2±1,9 | -2,3±3,5 | | |
| Систолический выброс | 0,5 | +17,0±5,5* | +9,4±6,5 | +5,6±5,6 | +3,6±3,0 | -0,7±4,0 | +1,8±9,3 | | |
| | 1,0 | +34,2±10,6* | +19,3±4,6** | +13,8±7,8 | +5,9±6,3 | +4,4±4,5 | +0,7±6,7 | | |
| Сердечный выброс | 0,5 | +6,5±2,8 | -3,5±6,0 | -1,7±4,8 | -4,2±2,1 | -6,1±3,4 | -2,8±7,8 | | |
| | 1,0 | +17,6±8,2 | +2,2±3,5 | +1,7±6,8 | -1,3±6,8 | -0,2±3,8 | -2,5±5,1 | | |
| Среднее ускорение кровотока в аорте | 0,5 | +8,8±5,8 | +11,0±8,8 | +0,6±4,9 | +3,0±4,0 | +5,6±5,1 | +1,8±5,8 | | |
| | 1,0 | +14,8±8,8 | +8,6±3,8 | +13,6±5,7 | +9,6±3,9* | +13,1±5,0* | +3,9±2,0 | | |

* - p < 0,05

** - p < 0,01 по отношению к исходному уровню

ЛИСТ ВЗАМЕН ИЗЪЯТОГО

27/20

Таблица 25.
Влияние соединения XX на гемодинамику и деятельность интактного сердца кошки (n=5, M ± m)

| Показатель | Доза мг/кг | Изменения после введения препарата, % от исходного уровня | | | | | | | |
|---|---------------|---|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--|--|
| | | сразу после введения | через 2 мин | через 5 мин | через 10 мин | через 20 мин | через 30 мин | | |
| Среднее артериальное давление | 1,0 | -0,9±2,7 | +5,1±1,7* | +2,0±1,0 | +1,7±1,2 | +3,3±2,4 | +0,3±3,0 | | |
| | 2,0 | -13,6±5,1 | +4,6±3,5 | +3,3±2,5 | -1,0±1,8 | -5,3±0,8** | -9,6±3,5 | | |
| Частота сердечных сокращений | 1,0 | -7,9±1,7** | -4,9±1,5* | -5,2±2,1 | -4,3±1,9 | -5,0±4,2 | -5,0±4,2 | | |
| | 2,0 | -10,7±2,5* | -5,2±1,8* | -4,5±1,4* | -3,1±1,6 | -3,6±1,7 | -4,0±2,2 | | |
| Систолический выброс | 1,0 | +25,2±2,6** | +7,9±1,6** | +1,7±3,4 | +0,6±3,5 | +1,4±3,8 | -0,5±4,4 | | |
| | 2,0 | +38,5±10,6* | +6,9±3,1 | +4,2±3,8 | +1,8±2,1 | -1,1±5,4 | +1,7±3,9 | | |
| Сердечный выброс | 1,0 | +15,1±1,6** | +2,5±0,9 | -3,9±1,5 | -3,9±2,8 | -4,1±2,8 | -7,0±3,4 | | |
| | 2,0 | +22,7±6,6* | +1,2±2,8 | -0,5±3,1 | -1,4±3,0 | -4,7±5,2 | -5,5±5,2 | | |
| Среднее уско- рение крово- тока в аорте | 1,0 | +10,7±3,3* | -1,4±1,8 | -3,6±2,4 | -0,6±2,1 | -2,8±2,6 | -3,2±1,8 | | |
| | 2,0 | +22,5±9,3 | -3,0±3,9 | +1,6±5,1 | -1,0±3,1 | -3,8±4,0 | -6,2±4,9 | | |

* - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$ по отношению к исходному уровню

27/21

Таблица 26.
Влияние соединения XXIII (1,0 мг/кг, внутривенно) на гемодинамику и деятельность сердца

| Показатель | Изменения к исходному уровню в %, М±m, n=7 Время после введения, мин | | | | | |
|-------------------------------------|---|-------------|------------|------------|-----------|-----------|
| | 0,25 | 2 | 5 | 10 | 20 | 30 |
| Среднее артериальное давление | -13,9±2,9** | -0,2±4,0 | +3,4±2,5 | +3,8±3,2 | +2,8±2,8 | +2,9±3,2 |
| Частота сердечных сокращений | -14,6±1,2** | -11,7±1,3** | -7,9±1,6** | -5,1±1,2** | -3,8±1,5* | -4,1±1,0* |
| Сердечный выброс | +3,6±3,5 | -3,6±2,0 | -0,6±2,3 | -0,7±3,6 | -4,2±2,4 | -4,5±3,5 |
| Среднее ускорение кровотока в аорте | +2,1±4,9 | -4,9±4,7 | -1,0±5,0 | +8,1±3,0* | +4,3±2,7 | -2,4±3,4 |

* p<0,05

по отношению к исходному уровню

** p<0,01

27/22

Таблица 27.
Влияние верапамила (0,5 мг/кг, внутривенно) на гемодинамику и деятельность сердца

| Показатель | Изменения к исходному уровню в %, М±m, n=7 Время после введения, мин | | | | | |
|-------------------------------------|---|-------------|-------------|------------|------------|-----------|
| | 0,25 | 2 | 5 | 10 | 20 | 30 |
| Среднее артериальное давление | -40,4±7,0** | -22,7±8,1 | -8,7±6,3 | -2,4±2,6 | -8,5±6,6 | -11,6±7,0 |
| Частота сердечных сокращений | -13,7±1,7** | -11,8±2,0** | -12,3±3,0** | -8,1±2,0** | -5,4±2,0* | -4,6±3,4 |
| Сердечный выброс | -12,3±4,5* | +7,5±6,8 | +4,4±4,7 | -0,3±1,8 | -9,5±2,3** | -7,2±6,0 |
| Среднее ускорение кровотока в аорте | -32,5±5,7** | -15,5±2,4** | -8,1±3,0* | -9,9±2,5** | -8,7±3,0 | -7,0±4,2 |

* p<0,05

по отношению к исходному уровню

** p<0,01

27/23

Таблица 28.
Влияние соединения VIII (1,0 мг/кг, внутривенно) на средний подъем сегмента ST на эпикардальной элетрограмме во время 5-минутной окклюзии и последующей реперфузии коронарной артерии у наркотизированных кошек (n=6).

| | Изменение подъема сегмента ST по отношению к контрольной окклюзии, доверительный интервал, мВ | | | | | | | |
|--|---|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|--|
| | 30 с | 1 мин | 2 мин | 4 мин | 5 мин | 15 с | | |
| | окклюзии | окклюзии | окклюзии | окклюзии | окклюзии | реперфузии | | |
| Окклюзия сразу после введения | -1,20* -1,80--0,50 | -0,90* -1,60--0,40 | -1,25* -3,00--0,30 | -0,70 -1,40--0,30 | -0,80 -1,40-0 | -0,40 -0,70--0,10 | | |
| Окклюзия через 20 минут после введения | -0,45 -1,00--0,05 | -0,30 -1,10--0,60 | -0,50 -2,05--0,20 | -0,50 -1,00--0,50 | 0 -0,80--1,00 | -0,25 -0,80--0,20 | | |
| Окклюзия через 40 минут после введения | -0,55 -1,20--0,10 | -0,35 -1,35--0,65 | -0,40 -2,00--0,60 | -0,50 -1,45--0,70 | -0,85 -1,90--0,50 | -0,75 -1,15-0 | | |

* - $p < 0,05$ по отношению к контрольной окклюзии

27/ 24

Таблица 29.
Влияние соединения IX (1,0 мг/кг, внутривенно) на средний подъем сегмента ST на эпискардиальной электрограмме во время 5-минутной окклюзии и последующей реперфузии коронарной артерии у наркотизированных кошек (n=6).

| | Изменение подъема сегмента ST по отношению к контрольной окклюзии, доверительный интервал, мВ | | | | | |
|--|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| | 30 с | 1 мин | 2 мин | 3 мин | 5 мин | 15 с |
| | окклюзии | окклюзии | окклюзии | окклюзии | окклюзии | реперфузии |
| Окклюзия сразу после введения | -1,8** -3,1±-1,4 | -1,9** -2,9±-0,8 | -2,4** -3,7±-1,0 | -1,9** -5,8±-1,0 | -2,2** -6,5±-0,4 | -1,2* -2,3±-0,2 |
| Окклюзия через 20 минут после введения | -0,7 -2,0±0,0 | -0,7 -1,0±0,1 | -1,4* -2,7±-0,5 | -1,4* -2,7±-0,2 | -1,2 -3,0±0,6 | -0,8* -1,5±-0,1 |
| Окклюзия через 40 минут после введения | -0,5 -1,1±0,0 | -0,5* -1,65±-0,1 | -1,0* -2,4±-0,2 | -1,2 -3,8±0,6 | -1,0 -3,0±1,0 | -1,0* -1,9±-0,2 |

* - $p \leq 0,05$ ** - $p \leq 0,01$ по отношению к исходному уровню

27/25

Таблица 30.
АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ IX И XX

| СОЕДИНЕНИЕ | АДРЕНАЛИНО- ВАЯ АРИТМИЯ. | ХЛОРИДКАЛЬ- ЦИЕВАЯ АРИТ- МИЯ. | АКОНИТИНОВАЯ АРИТМИЯ. | ОСТРАЯ ТОК- СИЧНОСТЬ. | LD ₅₀ /ED ₅₀ |
|------------------|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| | ДИАПАЗОН ЭФ- ФЕКТИВНЫХ | ED ₅₀ , МГ/КГ | ED ₅₀ , МГ/КГ | LD ₅₀ , МГ/КГ | |
| | ДОЗ, МГ/КГ | | | | |
| СОЕДИНЕНИЕ XX | 0,2-0,7 | 2,0 1,7±2,4 | <0,5 | данных нет | данных нет |
| СОЕДИНЕНИЕ IX | 0,3-0,7 | 1,0 0,7±1,3 | 1,2 0,9±1,5 | 31,5 31,4±31,6 | 28,2 |
| ЛИДОКАИН | 5,0-8,0 | 7,5 | 7,8 | 39,4 | 5,0 |
| ВЕРАПАМИЛ | 0,3-1,0 | 1,1 | | 17,0 | |
| НОВОКАИНАМИД | | 50,0 | 41 | 110 | 2,7 |
| ПРОПРАНОЛОЛ | 0,3-1,0 | 0,8 | | 9,6 | |
| БОННЕКОР | | 1,6 | 0,23 | 11,5 | 50 |
| ЭТМОЗИН | | | 0,23 | 16,4 | 58,6 |

ЛИСТ ВЗАМЕН ИЗЪЯТОГО

27/26

Таблица 31.

Влияние соединений IX, XX и боннекора на число случаев возникновения фибрилляций желудочков и опасных для жизни аритмий при 7-минутной окклюзии и последующей реперфузии коронарной артерии

| Вещество | Кол-во живот- ных в серии | Кол-во ФЖ | Кол-во ОЖА | Общее кол-во аритмий | Тяжесть аритмий, оцениваемая в балах |
|----------------------------------|------------------------------------|--------------|---------------|----------------------------|---|
| Контроль | 24 | 15 | 22 | 24 | 66 |
| Боннекор 1,0 мг/кг | 18 | 6** | 12* | 16 | 36* |
| Соедине- ние IX 2 мг/кг | 20 | 4* | 12* | 17^ | 32** |
| Соедине- ние XX 1 мг/кг | 18 | 7^ | 11* | 13** | 34* |

^ $p \leq 0,1$; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ - по отношению к контролю

ФЖ - фибрилляции желудочков

ОЖА - опасные для жизни аритмии (ФЖ + пароксизмальные желудочковые тахикардии)

27/27

Таблица 32.
Влияние соединения IX в дозе 2 мг/кг (внутривенно) на желудочковые нарушения ритма сердца у бодрствующих собак (n=5, M ± m).

| Показатель | Изменения от исходного уровня после введения соединения | | | | | | | |
|---|---|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--|--|
| | через 3 мин | через 5 мин | через 10 мин | через 20 мин | через 50 мин | через 60 мин | | |
| Частота сердечных сокращений, уд/мин | +3,2±8,4 | -5,2±9,2 | -14,6±12,0 | -16,4±6,6† | -5,6±2,1† | -5,2±4,1 | | |
| % эктопических сокра- щений | -44,8±15,0* | -43,8±13,3* | -59,4±7,8** | -41,4±8,1** | -24,8±5,8* | -17,2±9,1 | | |

† - p ≤ 0,1

* - p ≤ 0,05

** - p ≤ 0,01 по отношению к исходному уровню

27/28

Таблица 33.
Влияние соединения XXIII в дозе 2 мг/кг (внутривенно) на желудочковые нарушения ритма сердца у бодрствующих собак (n=5, M ± m).

| Показатель | Изменения от исходного уровня после введения соединения | | | | | |
|---|---|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | через 1 мин | через 3 мин | через 5 мин | через 10 мин | через 15 мин | через 60 мин |
| Частота сердечных сокращений, уд/мин | -19,0±2,5** | -25,8±4,5** | -30,4±4,5** | -32,6±3,9** | -29,0±5,5** | -12,0±5,5* |
| % эктопических сокра- щений | -57,4±17,6* | -66,2±18,1* | -54,6±16,8* | -22,6±8,9* | -24,8±11,1* | -5,2±2,6 |

* - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$ по отношению к исходному уровню

27/29

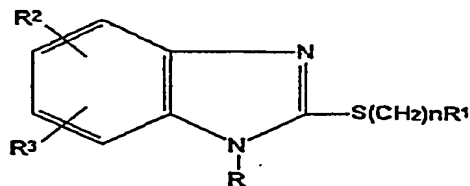
Таблица 34.
Влияние соединения XX (1,0 мг/кг, внутривенно) на частоту сердечных сокращений (уд./мин) и % эктопических сокращений* у бодрствующих собак по Harris

| N собаки | исход- ный уровень | Время после введения соединения, минуты | | | | | | | | | |
|-------------|--------------------------|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--|--|
| | | 3 | 5 | 10 | 15 | 20 | 30 | 40 | 50 | | |
| 1 | 131/97 | 103/80 | 98/82 | 75/81 | 100/91 | 78/92 | 117/91 | 106/97 | 109/94 | | |
| 2 | 122/57 | 93/64 | 89/52 | 102/50 | 88/51 | 74/56 | 94/62 | 105/66 | 128/63 | | |
| 3 | 183/36 | 172/30 | 167/20 | 163/18 | 159/0 | 155/0 | 168/10 | 195/8 | 198/10 | | |
| 4 | 164/88 | 145/72 | 138/63 | 129/60 | 125/58 | 132/66 | 135/74 | 148/79 | 158/81 | | |

* - в числителе частота сердечных сокращений, в знаменателе % эктопических сокращений

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производные 2-меркаптобензимидазола общей формулы:



10

где $n=0, 2, 3$; R - атом водорода, аралкилы; R^1 - низшие алкилы, алкенилы, диалкиламино, остаток моноциклического насыщенного амина, который может содержать дополнительный гетероатом; R^2 и R^3 - одинаковые или различные и означают атомы водорода, низшие алкилы, алкокси в различных положениях и их фармацевтически приемлемые соли, обладающие селективной анксиолитической, седативной, противоишемической и антиаритмической активностью.

20 2. Соединение по п. 1, где $n=0$, $R=H$, $R^1=CH_2CH=CH_2$, $R^2=5-C_2H_5O$, $R^3=H$.

3. Соединение по п. 1, где $n=2$, $R=H$, $R^1=N(C_2H_5)_2$, $R^2=5-CH_3O$, $R^3=H$.

25 4. Соединение по п. 1, где $n=2$, $R=H$, $R^1=N(CH_3)_2$, $R^2=5-C_2H_5O$, $R^3=H$.

5. Соединение по п. 1, где $n=2$, $R=H$, $R^1=N(C_2H_5)_2$, $R^2=5-C_2H_5O$, $R^3=H$.

6. Соединение по п. 1, где $n=2$, $R=H$, $R^1=N$ (схема 6), $R^2=5-C_2H_5O$, $R^3=H$.

30 7. Соединение по п. 1, где $n=2$, $R=H$, $R^1=N$ (схема 7), $R^2=5-CH_3$, $R^3=6-CH_3$.

8. Соединение по п. 1, где $n=2$, $R=H$, $R^1=N$ (схема 8), $R^2=5-CH_3$, $R^3=6-CH_3$.

35 9. Соединение по п. 1, где $n=3$, $R=H$, $R^1=N(CH_3)_2$, $R^2=5-CH_3$, $R^3=6-CH_3$.

10. Соединение по п. 1, где $n=3$, $R=H$, $R^1=N$ (схема 10), $R^2=5-CH_3$, $R^3=6-CH_3$.

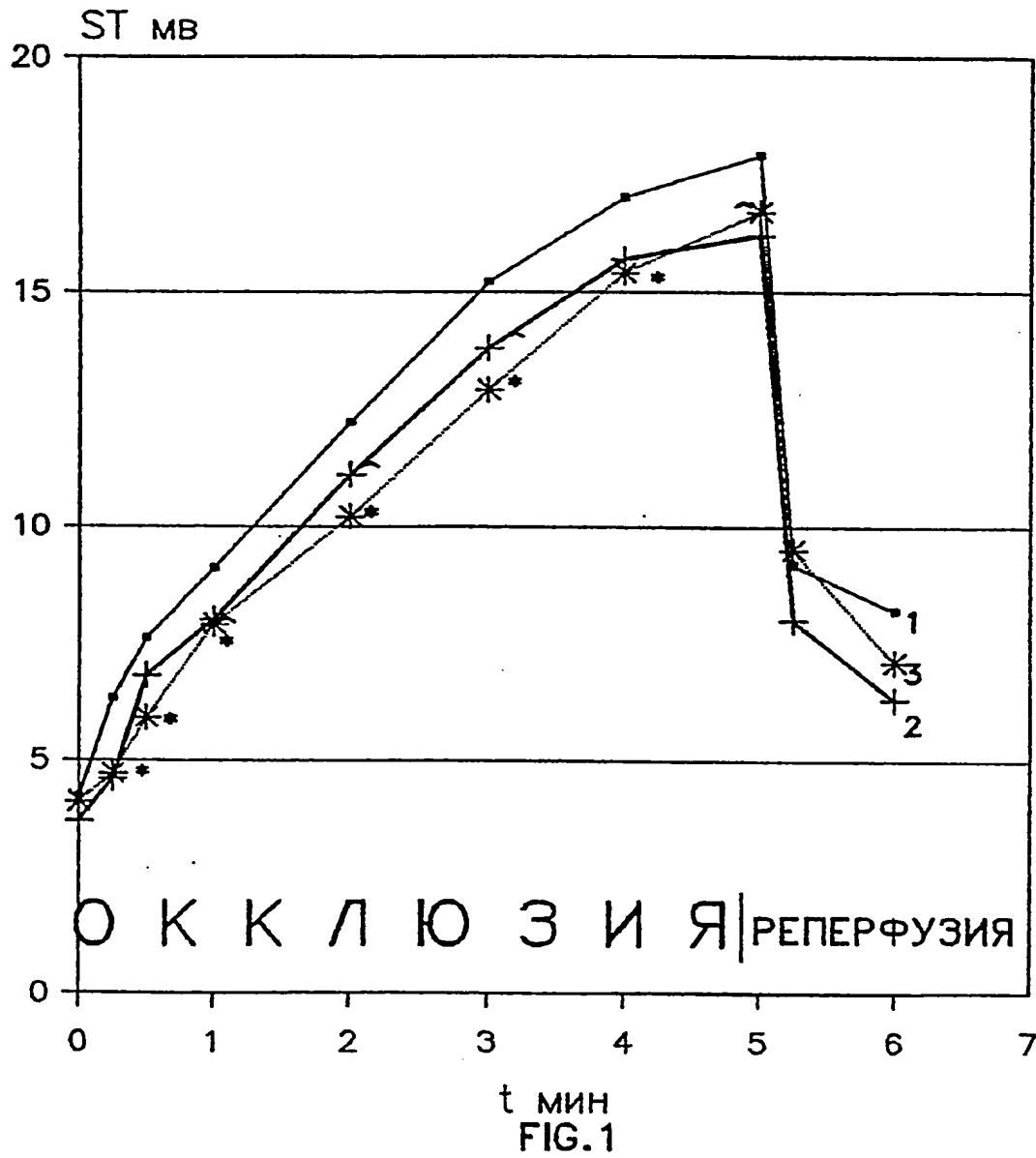
11. Соединение по п. 1, где $n=2$, $R=CH_2C_6H_5$, $R^1=N(C_2H_5)_2$, $R^2=H$, $R^3=H$.

29

12. Соединение по п.1, где $n=2$, $R=CH_2CH_2C_6H_5$,
 $R^1=N(CH_3)_2$, $R^2=H$, $R^3=H$.

13. Фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения по п.1.

-I/6-



ЛИСТ ВЗАМЕН ИЗЪЯТОГО

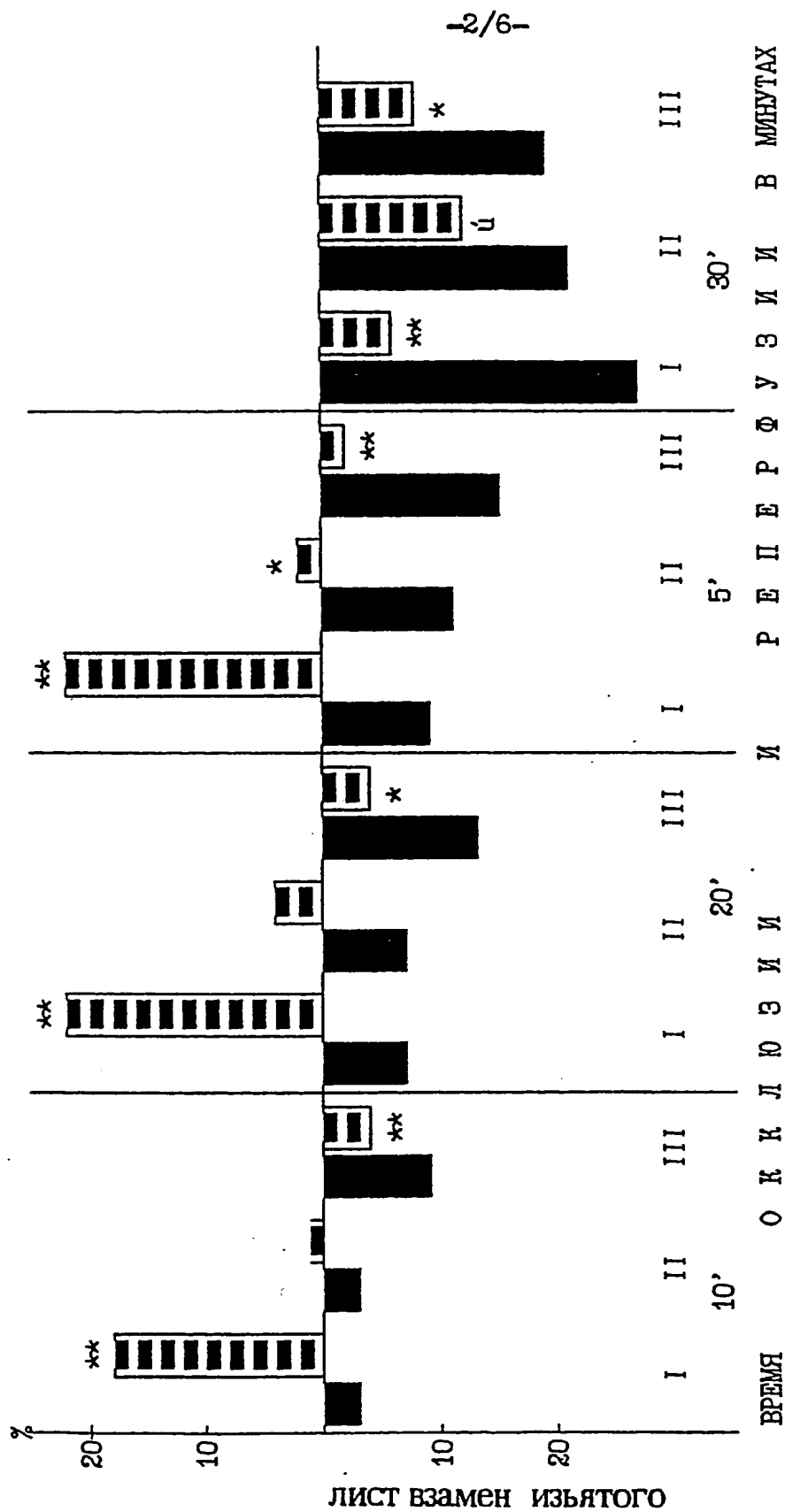
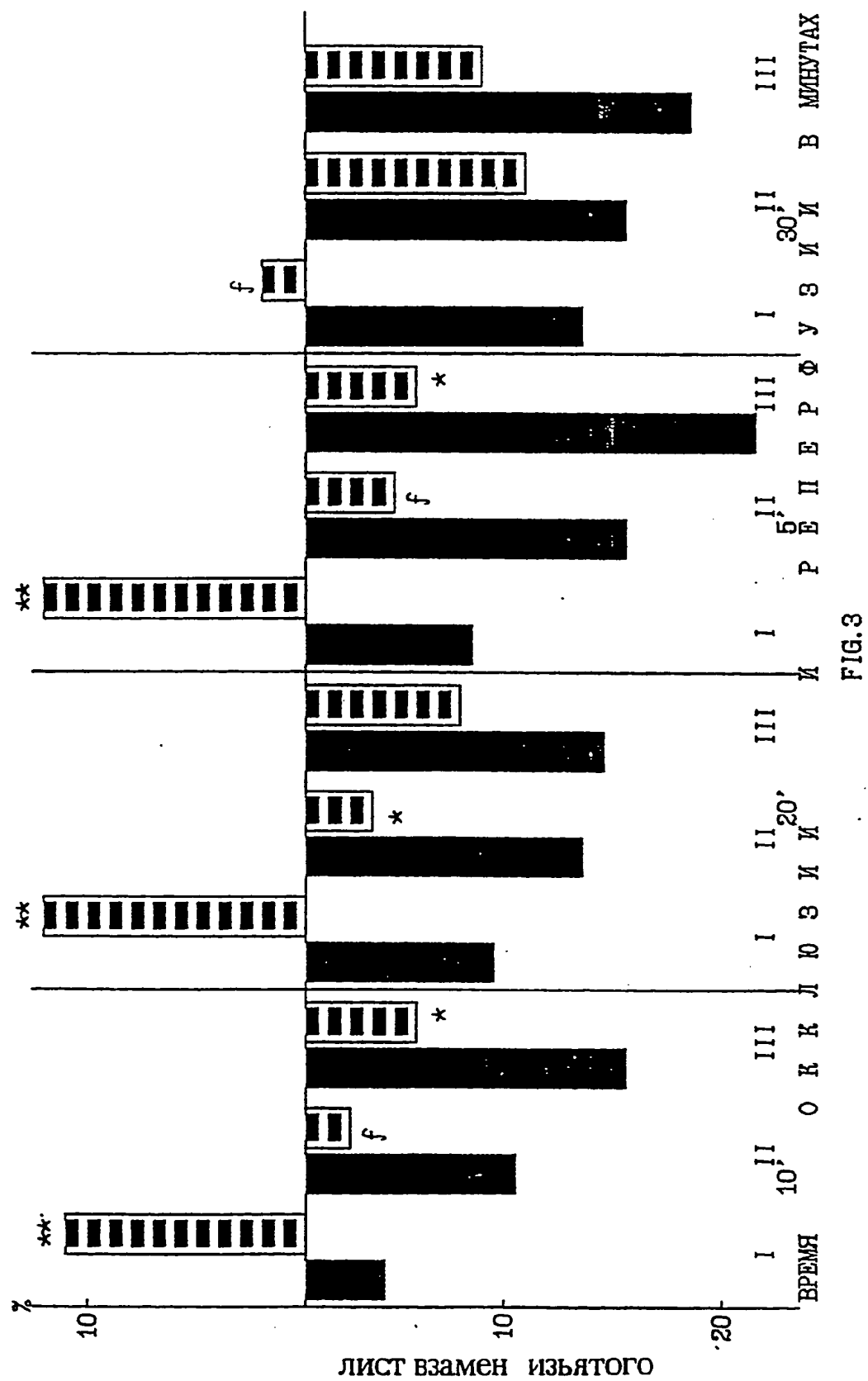


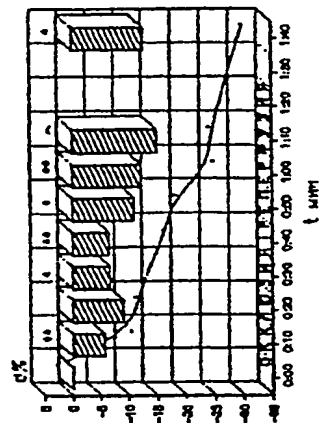
FIG.2

-3/6-

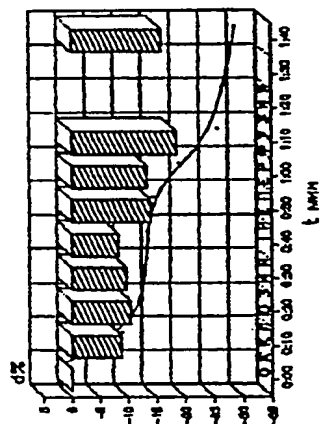


-4/6-

СРЕДНЕЕ УСКОРЕНИЕ
КРОВОТОКА В АОРТЕ



СЕРДЕЧНЫЙ
ВЫБРОС



СИСТОЛИЧЕСКИЙ
ВЫБРОС

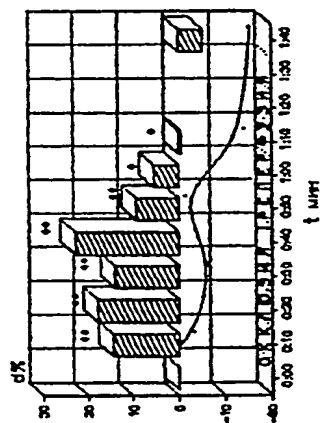


FIG.4

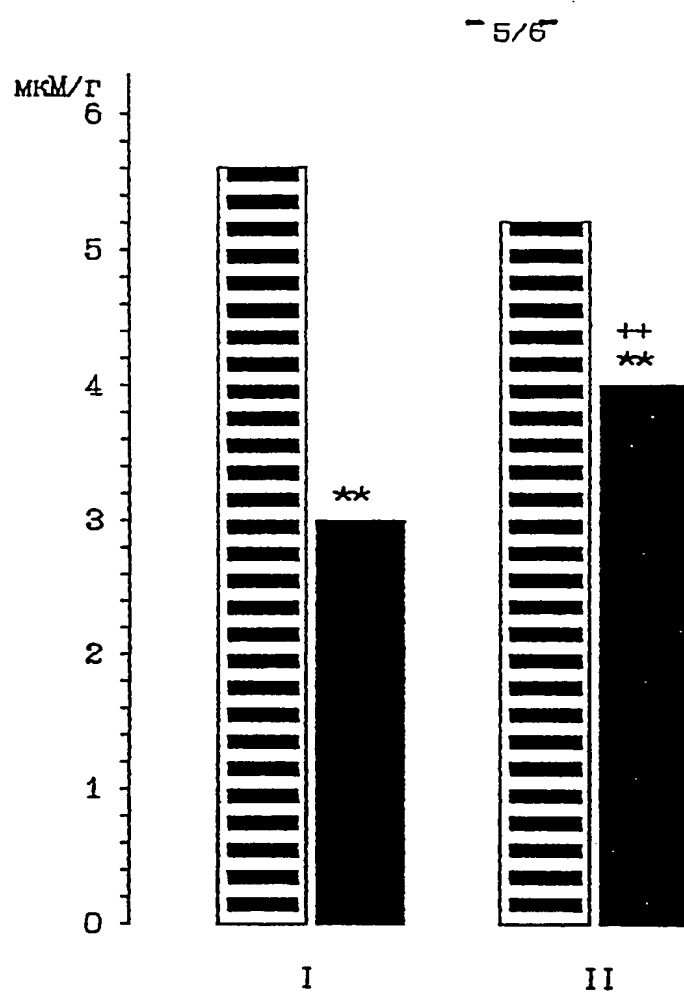


FIG. 5

-6/6-

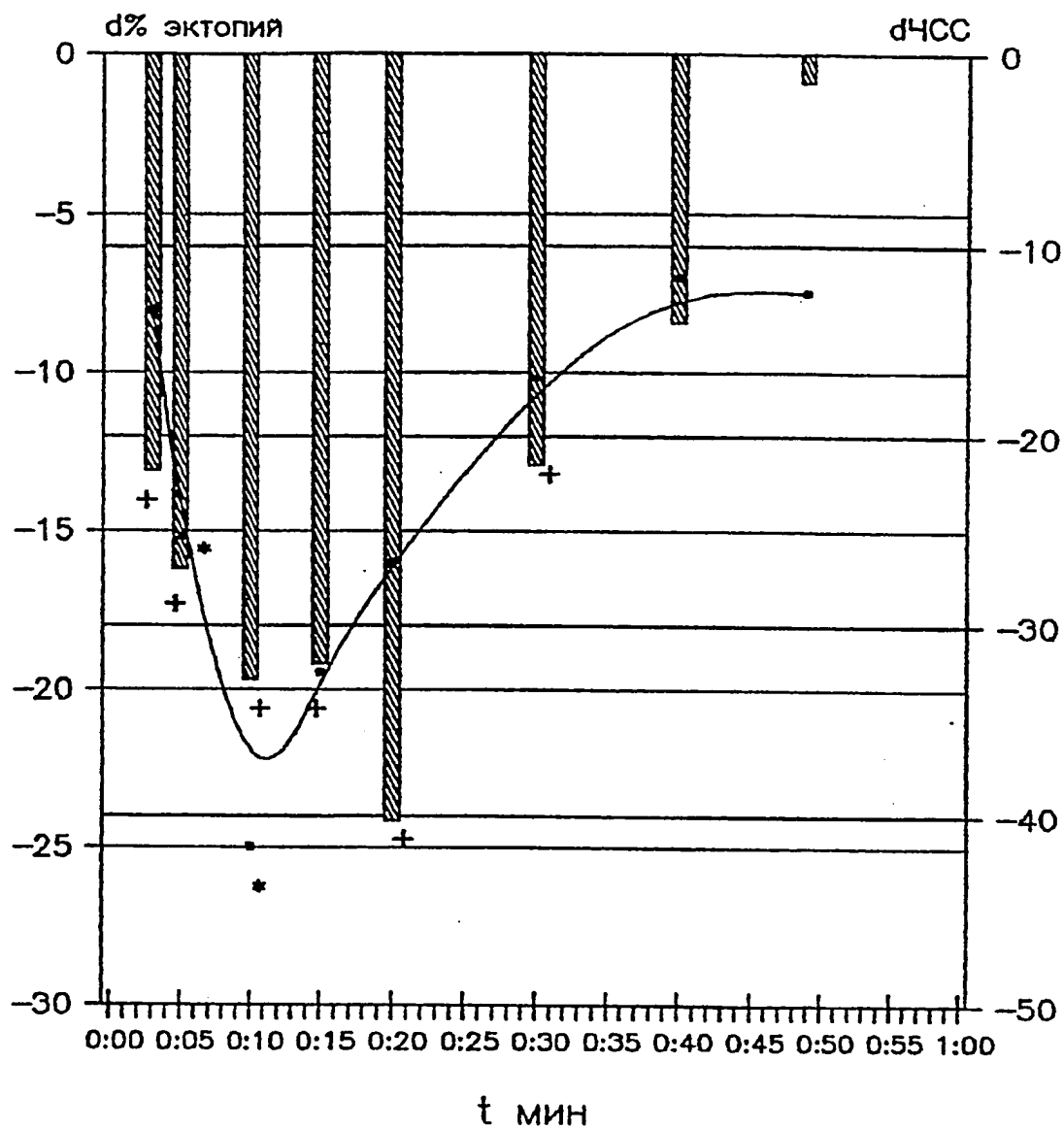


FIG.6

ЛИСТ ВЗАМЕН ИЗЪЯТОГО

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU95/00085

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁶ : A61K 31/415, C07D 235/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁶ : A61K 31/415, C07D 235/28

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | US, A, 4045564 (AB HASSLE), 30 August 1997 (30.08.77) the abstract, the description, columns 7-8 | 1-13 |
| A | US, A, 4983620 (DOMPE FARMACEUTICI S.P.A.) 8 January 1991 (08.01.91), the abstract, the claims | 1-13 |
| A | EP, A1, 0419210 (PEIZER INC.), 27 March 1991 (27.03.91), the abstract | 1-12 |
| A | SU, A1, 1502571 (SEVERO-ZAPADNY ZAOCHNY POLITEKHNICHES POLITEKHNICHESKY INSTITUT), 23 August 1989 (23.08.89), description columns 1-2, the claims | 1-12 |
| A | US, A, 4746667 (AKTIEBOLAGET HASSLE), 24 May 1988 (24.05.88), the abstract | 13 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 July 1995 (20.07.95)

Date of mailing of the international search report

3 August 1995 (03.08.95)

Name and mailing address of the ISA/

RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка No
PCT/RU 95/00085

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ: A61K 31/415, C07D 235/28
Согласно Международной патентной классификации (МКИ-6)

В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (Система классификации и индексы) МКИ-6: A61K 31/415, C07D 235/28

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, поисковые термины):

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

| Категория *) | Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей | Относится к пункту No. |
|--------------|---|------------------------|
| A | US, A. 4045564 (AB HASSLE), 30 августа 1977 (30.08.77), реферат, описание колонки 7-8 | 1-13 |
| A | US, A. 4983620 (DOMPE FARMACEUTICI S.P.A) 8 января 1991 (08.01.91), реферат, формула | 1-13 |
| A | EP, A1. 0419210 (PRIZER INC.), 27 марта 1991 (27.03.91), реферат | 1-12 |

☒ последующие документы указаны в продолжении графы С ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:
"А" - документ, определяющий общий уровень техники.
"Е" - более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее.
"О" - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"Р" - документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета.

"Т" - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения.
"Х" - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень.
"У" - документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории.
"&" - документ, являющийся патентом-аналогом.

Дата действительного завершения международного поиска
20 июля 1995 (20.07.95)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске
3 августа 1995 (03.08.95)

Наименование и адрес Международного поискового органа:
Всероссийский научно-исследовательский институт государственной патентной экспертизы, Россия, 121858, Москва, Бережковская наб. 30-1
факс (095)243-33-37, телетайп 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

Голубева
Жукова
тел. (095)240-58-88

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка No.

PCT/RU 95/00085

| С. (Продолжение) ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ | | |
|--|---|------------------------|
| Категория *) | Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей | Относится к пункту No. |
| A | SU, A1, 1502571 (СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ЗАОЧНЫЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ), 23 августа 1989 (23.08.89), описание колонки 1-2, формула | 1-12 |
| A | US, A, 4746667 (AKTIEBOLAGET HASSLE), 24 мая 1988 (24.05.88), реферат | 13 |